

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/131



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2277
Naslov projekta	Kombinacija elektrogenske imunske terapije z interlevkinom-12 in obsevanjem za zdravljenje eksperimentalnih tumorjev
Vodja projekta	14575 Maja Čemažar
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	2413 Univerza na Primorskem Fakulteta za vede o zdravju
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Elektroporacija je metoda, pri kateri z električnimi pulzi povzročimo reorganizacijo celične membrane, da postane prepustna za sicer nepermeabilne molekule. V zadnjem času se elektroporacija uveljavlja tudi v genski terapiji, pri kateri izkoriščamo elektroporacijo za vnos genov (DNA). Elektrogenska terapija se lahko uporablja za zdravljenje raka, in sicer z lokalnim vnosom terapevtskih genov v tumor ali pa z elektrotransfekcijo tkiv, kjer se transgeni dobro

izražajo in s sproščanjem v kri delujejo na oddaljene tumorje. Ob uspešni transfekciji tkiv lahko pričakujemo dobro protitumorsko delovanje elektrogenske terapije z različnimi terapevtskimi geni, kot je na primer gen za IL-12. IL-12 stimulira naravno imunost preko celic NK in spodbuja diferenciacijo limfocitov v Th1 imunski odziv, kar spodbudi imunski sistem za boj proti tumorjem, poleg tega pa ima tudi antiangiogen učinek.

V projektu smo ovrednotili do sedaj še neraziskano področje sistemskega izločanja transgena v kombinaciji z lokalno radioterapijo tako površinskih tumorjev kot tudi globlje ležečih tumorjev ali metastaz. Poleg tega smo preučili protitumorski in radiosenzibilizacijski učinek elektrotransfekcije gena za IL-12 s transfekcijo v tumor ali peritumoralno. Testirali smo hipotezo, da je elektrotransfekcija gena za IL-12 v tumorsko tkivo, peritumoralno ali v mišično tkivo miši pri optimalnih parametrih elektrotransfekcije uspešna metoda genske terapije, ki ima terapevtski učinek kot samostojna terapija in ima radiosenzibilizirajoči učinek ob kombiniranem zdravljenju z obsevanjem.

V projektu smo uspešno realizirali vse specifične cilje in pokazali veliko protitumorsko učinkovitost elektrotransfekcije gena za IL-12 po transfekciji v tumor, peritumoralno ali v mišico. Pokazali smo, da ima elektrotransfekcija gena za IL-12 po transfekciji v tumor ali v mišico zelo dober radiosenzibilizacijski učinek na tumorje in metastaze mišjega sarkoma. Raziskavo smo poleg tega razširili in vključili klinične raziskave na psih z uporabo elektrogenske terapije s humanim IL-12 s transfekcijo v tumorje ali v mišico. Pokazali smo, da je metoda učinkovita, varna in obetavna za uporabo v veterinarski medicini. Rezultate predkliničnih raziskav in raziskav v veterinarski onkologiji smo objavili v številnih člankih v mednarodnih revijah.

Projekt je bil zasnovan kot predklinični projekt na celičnih kulturah in živalskih tumorskih modelih in rezultati predstavljajo prispevek k uporabi elektrogenske imunske terapije kot dodatka k radioterapiji. Tovrstna kombinirana terapija se je v raziskavi izkazala za uspešno, kar pri lokalnem zdravljenju tumorjev pomeni zmanjšanje doza obsevanja za določen učinek in s tem tudi manjše stranske pojave. Kombinirana terapija ima glede na rezultate raziskav v primeru elektrotransfekcije v mišico tudi sistemski učinek na mikrometastaze ter profilaktični učinek.

ANG

Electroporation is a physical method that uses electric pulses applied to cells or tissues to reorganize structure of the cell membrane. Cell membranes thus become permeable to molecules which otherwise cannot cross it. Lately, electroporation is getting consideration also in gene therapy, where it is used as gene delivery method (electrogene therapy). In treatment of cancer, electrogene therapy can be used for electrotransfer of therapeutic genes directly to tumor or into other tissues for systemic release of therapeutic proteins acting on distant tumors. One of promising therapeutic genes that were already tested in electrogene therapy is interleukin-12 (IL-12). IL-12 stimulates innate immunity, by activating natural killer cells to produce interferon-gamma and adaptive immunity by stimulating differentiation of T lymphocytes (Th1 response). In addition, IL-12 has also antiangiogenic properties. In the project combination of gene therapy with IL-12 for systemic release of IL-12 in combination with radiotherapy was evaluated for treatment of cutaneous and subcutaneous as well as deeper seeded tumors. The antitumor and radiosensitizing effect was also evaluated for intratumoral or peritumoral gene therapy with IL-12. A hypothesis was tested, that electrotransfection of IL-12 into tumor, peritumorally or into muscle using optimized parameters is efficient electrogene therapy that has therapeutic effect as single therapy and has radiosensitizing effect in combination with radiotherapy.

All of the specific aims of the project were successfully accomplished and we demonstrated good antitumor effectiveness of gene therapy with IL-12 with transfection to tumor, peritumorally or into the muscle. A pronounced radiosensitizing effect of gene therapy with IL-12 to tumors or peritumorally was also demonstrated on murine sarcoma tumors and metastasis. The research was expanded with inclusion of clinical trial on dogs with the use of gene therapy with human IL-12 with transfection to the tumors or into the muscle. We demonstrated the method to be effective, safe and promising for the use in veterinary medicine. The results of the preclinical studies and studies in veterinary oncology were published in several scientific journals.

The project was designed as a preclinical project that involved experiments in cell cultures and animal and human tumor models. The results represent a contribution to

the use of electrogene immunotherapy as an adjuvant therapy to radiotherapy. The results demonstrate that local potentiation of radiation response can lead to the use of lower irradiation doses and thus lower side effects. Combination of radiotherapy and systemic electrogene immunotherapy can in addition to enhanced local effect, result in systemic effect on micrometastases and has also prophylactic effect.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Namen predlaganega projekta je bil določiti protitumorski učinek genskega elektro prenosa gena za interleukin-12 (IL-12) direktno v tumor (lokalno gensko zdravljenje) in v mišico (sistemske gensko zdravljenje) na podkožne eksperimentalne tumorje in inducirane pljučne metastaze mišjih tumorskih modelov, in sicer v obliki samostojnega zdravljenja in v kombinaciji z obsevanjem.

V času trajanja programa smo uspešno izpolnili vse specifične cilje projekta. V prvem letu projekta je delo potekalo zelo intenzivno, tako da smo začeli z opravljenjem dela na skoraj vseh zastavljenih ciljeh projekta. V drugem letu trajanja projekta smo začeli z delom na 6. specifičnemu cilju projekta – kombinaciji elektrogenske terapije z IL-12 in obsevanjem, nadaljevali pa smo delo tudi na drugih specifičnih ciljeh. V tretjem letu trajanja projekta smo nadaljevali z delom na 6. specifičnemu cilju projekta.

Specifični cilji projekta:

1. Določiti citotoksični in radiosenzibilizirajoči učinek rekombinantnega mišjega IL12 na tumorski celični liniji SA1 in LPB v pogojih *in vitro*.

Raziskava je potekala z namenom ugotoviti ali ima rekombinantni citokin IL12 direktno citotoksično delovanje na celice *in vitro*. Opravili smo poskuse na dveh vrstah celic sarkomskega izvora, in sicer SA1 in LPB. Izkazalo se je, da IL12 nima direktnega citotoksičnega delovanja. V kombinaciji z obsevanjem celic *in vitro* tudi nismo zaznali radiosenzibilizirajočega učinka rekombinantnega IL12.

2. Ugotoviti uspešnost genskega elektro prenosa gena za IL12 v mišico *tibialis cranialis* z merjenjem v kri izločenega IL12 in interferona- γ (IFN γ).

Z elektro prenosom smo transfecirali mišico *tibialis cranialis* v miših, ob uporabi specifičnih električnih pulzov, ki so primerni za transfekcijo v mišično tkivo. Primerjali smo transfekcijo v mišico ob enkratni ali štirikratni transfekciji, obe pri dveh količinah plazmidne DNA za transfekcijo. Ugotovili smo, da kljub različni količini cirkulirajočega citokina po transfekciji, ni bilo stranskih pojavov na živalih in da se na mestu transfekcije v mišici sicer pojavljajo poškodbe tkiva, kjer je bila izvedena transfekcija, a so prehodnega značaja in se mišično tkivo regenerira v treh tednih.

3. Določiti odvisnost serumske koncentracije IL12 in IFN γ od količine injiciranega plazmida in števila ponovitev elektrotransfekcije.

Po elektrotransfekciji je količina cirkulirajočega plazmida bila odvisna od količine transfecirane DNA. Ugotovili smo, da se citokin proizvaja v daljšem času do 4 tedne, z najvišjimi vrednostmi cirkulirajočega proteina 8. dan po transfekciji. Kot rezultat aktivnega produkta smo istočasno zabeležili povišane koncentracije IFN gama, kar je dokaz spodbujenega imunskega odziva živali.

4. Določiti protitumorski učinek IL12 na podkožne tumorje in na inducirane pljučne metastaze mišjih tumorskih modelov po genskem elektro prenosu gena za IL12 v mišico.

Protitumorski učinek elektrotransfekcije gena za IL12 smo določevali po intramuskularni aplikaciji. Protitumorski učinek smo določili tako na primarnih tumorjih, kot tudi na pljučnih metastazah, in sicer na SA1 in LPB tumorskem modelu. Za protitumorski učinek po intramuskularni transfekciji je bilo potrebno več zaporednih transfekcij.

5. Določiti protitumorski učinek IL12 na podkožne tumorje mišjih tumorskih modelov po genskem elektro prenosu gena za IL12 v tumor in peritumoralno.

Protitumorski učinek elektrotransfekcije so določili tudi po intratumorski transfekciji in peritumoralno. Učinek intratumorske transfekcije je bil izjemno dober, saj smo dosegli 90% ozdravitev miši s tumorji. Tudi po intratumorski in peritumorski aplikaciji se je povečala serumska koncentracija IL12 in imela učinek na oddaljene, tumorje.

6. Ugotoviti radiosenzibilizirajoči učinek IL12 na podkožne tumorje in inducirane pljučne

metastaze mišjih tumorskih modelov.

Preverili smo tudi radiosenzibilizirajoči učinek elektrogenske transfekcije v mišico. Ugotovili smo, da je radiosenzibilizirajoči učinek posredovan s spodbujenim imunskim odzivom in se izraža tako na podkožnih tumorjih, kot tudi na pljučnih metastazah. Rezultati poskusov so bili objavljeni v dveh člankih; *Cancer Biology and Therapy* 2009 in *Journal of Gene Medicine* 2009. Preverili smo tudi radiosenzibilizirajoči učinek enkratne in večkratne intratumorske elektrogenske terapije s plazmidom za IL12, na tumorskem modelu SA1. Ugotovili smo da ima enkratna intratumorska elektrogenska terapija zelo dober radiosenzibilizirajoči učinek; pri isti stopnji poškodb je verjetnost lokalne kontrole tumorjev pri kombinaciji elektrogenske terapije in obsevanja za več kot 40% večja kot pri obsevanju samem. Pri trikratni intratumorski elektrogenski terapiji je protitumorski in radiosenzibilizirajoči učinek še večji kot pri enkratni. Rezultati poskusov so bili predstavljeni na konferencah CETO 2010 (Kranjska Gora), Anniversary Meeting Hallmarks of Cancer 2010 (Edinburgh), Gordon Research Conference on Bioelectrochemistry 2010 (ZDA). Raziskavo radiosenzibilizirajočega učinka intratumorske elektrogenske terapije s plazmidom za IL12, na tumorskem modelu SA1 smo dopolnili z analizo koncentracij citokinov IL12 in IFN γ v tumorjih in serumu po terapiji, ter analizo histologije tumorjev. Rezultate poskusov smo predstavili na konferencah BES 2011 (Krakov) in AACR 2011 (ZDA) in jih poslali v objavo v mednarodno revijo.

Program raziskovalnega projekta smo razširili in vključili klinične raziskave na psih z različnimi vrstami tumorjev skupaj s kolegi z Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani. Izvedli smo klinično raziskavo zdravljenja mastocitomov psov z intratumoralno elektrogensko terapijo z Interleukinom12 (IL12). V raziskavo smo vključili 8 psov s skupno enajstimi kožnimi noduli. Rezultate klinične študije, v kateri smo dosegli zelo dober protitumorski učinek, smo objavili v mednarodni reviji. Poleg tega smo izvedli tudi študijo z intramuskularno aplikacijo elektrogenske terapije z IL12 na različnih vrstah tumorjev v kombinaciji z drugimi terapijami, kirurgijo in kemoterapijo. Rezultate smo objavili kot poglavje v knjigi *Targets in Gene Therapy*. V raziskavi je bilo vključenih 6 psov z različnimi tumorji (mastocitom, pulmonarni sarkom, osteosarkom, mamarni adenokarcinom), ki smo jih zdravili z intramuskularno elektrogensko terapijo s plazmidom, ki nosi zapis za humani IL12. Pokazali smo, da intramuskularna elektrogenska terapija z IL12 poveča sistemski nivo citokinov IL12 in IFN γ ter je učinkovita, enostavna in varna metoda za zdravljenje tumorjev psov in je obetavna metoda za uporabo v veterinarski medicini.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Namen predlaganega projekta je bil določiti protitumorski učinek genskega elektro-prenosa gena za IL12 direktno v tumor (lokalno gensko zdravljenje) in v mišico (sistemsko gensko zdravljenje) na podkožne eksperimentalne tumorje in inducirane pljučne metastaze mišjih tumorskih modelov, in sicer v obliki samostojnega zdravljenja in v kombinaciji z obsevanjem.

V času trajanja projekta smo realizirali vse specifične cilje. V prvem letu študije, so raziskave potekale zelo intenzivno in smo realizirali večino specifičnih ciljev, ki smo si jih zadali. V drugem in tretjem letu smo glavnino dela posvetili kombinaciji elektrogenske terapije in obsevanja.

Določili smo citotoksičnost in radiosenzibilizirajoči učinek rekombinantnega IL12 v pogojih *in vitro*. Nadalje smo ugotovili, da lahko s količino vbrzganega plazmidne DNA in ponavljanjem elektrogenskega prenosa v mišico, uravnavamo količino izraženega IL12 in s tem posledično tudi Interferona- γ . Količine izraženega proteina so bile mnogo nižje od tistih, ki so jih raziskovalci uporabljali v kliničnih študijah z rekombinantnih IL12. Protitumorski učinek IL12 smo dokazali tako na podkožnih čvrstih tumorjih, kot tudi na globlje ležečih, induciranih pljučnih metastazah, s čimer smo dokazali, da ima IL12 sistemski protitumorski učinek. V kombinaciji z lokalno terapijo – radioterapijo, smo dosegli sinergističen protitumorski učinek. Poleg elektrotransfekcije v mišico, smo testirali protitumorski učinek elektrogenske terapije, ki smo jo izvedli direktno v tumor in peritumoralno. Tudi ta cilj je bil izpolnjen in smo pokazali, da je lokalna genska terapija bolj uspešna kot sistemska (90% ozdravljenih tumorjev), da pa ima tudi sistemski učinek. Kombinirali smo tudi lokalno gensko zdravljenje z obsevanjem na dveh tumorskih modelih. testirali smo enkratno in trikratno gensko zdravljenje. V raziskave smo

vklučili tudi ocenjevanje poškodb na normalna tkiva, kar nam bo omogočilo ovrednotenje terapevtskega indeksa za kombinirano terapijo. V raziskavo učinkovitosti kombinacije genskega zdravljenja z obsevanjem smo vključili tudi analizo koncentracij citokinov po terapiji in pregled histoloških značilnosti tumorjev.

Klinične študije, ki jih izvajamo v sodelovanju s kolegi (prof. Tozon in dr. Pavlin) iz Veterinarske fakultete univerze v Ljubljani, so potekale zelo uspešno. V študijo je bilo vključenih že več kot 20 psov. Rezultate smo že objavili.

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

Sprememb ni bilo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	820091	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kontrolirana elektrogenska transfekcija mišic z genom za IL12 in njen protitumorski učinek na tumorje in metastaze v kombinaciji z obsevanjem
		ANG	Controlled systemic release of interleukin-12 after gene electrotransfer to muscle for cancer gene therapy alone or in combination with ionizing radiation in murine sarcomas
	Opis	SLO	Genska terapija s za citokine kodirajočimi geni je učinkovita na več vrstah tumorjev. Za sistemsko delovanje je primerna transgekcija v mišico, kjer lahko kontroliramo količino curkulirajočega citokina. Študija je dokazala primernost tega pristopa za sistemsko kontrolo bolezni, lokalnega tumorja in metastaz. Posebno je tak pristop učinkovit v kombinaciji z obsevanjem tumorjev ali metastaz.
		ANG	Gene therapy with cytokine coding DNA is effective tumor treatment. For systemic transgene release the muscle is suitable transfection site, enabling the controlled release. The study has demonstrated that this approach has good antitumor effect on local tumor growth and metastases, also in combination with tumor or metastases irradiation.
	Objavljeno v	John Wiley & Sons; The journal of gene medicine; 2009; Vol. 11, iss. 12; str. 1125-1137; Impact Factor: 2.968; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.707; WoS: DB, KM, QA; Avtorji / Authors: Tevž Gregor, Kranjc Simona, Čemažar Maja, Kamenšek Urška, Cör Andrej, Kržan Mojca, Vidic Suzana, Pavlin Darja, Serša Gregor	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	3131770	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Lokalni in sistemski protitumorski učinki intratumoralne in peritumoralne elektrogenske terapije z IL12 na mišjem sarkomu.
		ANG	Local and systemic antitumor effect of intratumoral and peritumoral IL-12 electrogene therapy on murine sarcoma
	Opis	SLO	V raziskavi smo ovrednotili protitumorski učinek intra in Peritumoralne elektrogenskega transferja plazmidom za IL12 na mišjem SA1 sarkomu. Z intratumoralno elektrogensko terapijo smo dosegli 90 %ni popolni odgovor zdravljenih nodulov s 60 %no rezistenco na ponovno izrast tumorjev. S peritumoralno elektrogensko terapijo smo dosegli 16 % popolnih odgovorov. Obe terapiji sta tudi povzročili zaostanek v rasti oddaljenih nezdravljenih tumorjev. Rezultati raziskave kažejo, da je elektrogenska terapija z IL12 učinkovita metoda zdravljenja sarkomov mehkih tkiv.

		SA1 sarcoma. The IL12 plasmid was applied either intra or peritumorally. Intratumoral electrogene therapy resulted in 90% complete response rate to treatment with 60% resistance to challenge with SA1 tumor cells. Peritumoral electrogene therapy resulted in 16% complete response rate. Furthermore, significant growth delay of untreated tumors at a distant site was achieved. These data suggest that IL12 electrogene therapy may be useful in the treatment of soft tissue sarcomas
	Objavljeno v	Landes Bioscience; Cancer biology & therapy; 2009; Vol. 8, no. 22; str. 2112-2120; Impact Factor: 2.711; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.867; WoS: DM; Avtorji / Authors: Pavlin Darja, Čemažar Maja, Kamenšek Urška, Tozon Nataša, Pogačnik Azra, Serša Gregor
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3270266 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Elektrogenska terapija s plazmidom za IL12 pri mastocitomih psov ANG Electrogenic therapy with interleukin-12 in canine mast cell tumors
	Opis	SLO V raziskavi smo za zdravljenje mastocitomov psov uporabili nov terapevtski pristop, intratumoralno elektrogensko terapijo (EGT). V raziskavo smo vključili osem psov s skupno enajstimi kožnimi noduli, ki smo jih zdravili z intratumoralno EGT z IL12. Na zdravljenih psih je EGT z IL12 izzvala dober protitumorski učinek z zmanjšanjem velikosti zdravljenih tumorjev v razponu od 15 do 83% začetnega volumna nodulov. Rezultati nakazujejo, da bi bila EGT s plazmidom, ki nosi zapis za humani IL12, lahko uspešna metoda zdravljenja mastocitomov pri psih, ki izzove lokalni protitumorski učinek. ANG In this study, electrogene therapy (EGT) as a new therapeutic approach to canine MCTs, was established. Eight dogs with a total of eleven cutaneous MCTs were treated with intratumoral EGT using DNA plasmid encoding human interleukin12 (IL12). Intratumoral EGT with IL12 Elicits significant reduction of treated tumors' size, ranging from 13% to 83% (median 50%) of the initial tumor volume. These data suggest that intratumoral EGT with plasmid encoding IL12 may be useful in the treatment of canine MCTs, exerting a local antitumor effect.
	Objavljeno v	Slovenian Medical Society - Section of Radiology; Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology; Radiology and oncology; 2011; Vol. 45, no. 1; str. 31-39; Impact Factor: 0.912; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.889; WoS: DM; Avtorji / Authors: Pavlin Darja, Čemažar Maja, Čor Andrej, Serša Gregor, Pogačnik Azra, Tozon Nataša
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	980859 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Elektrogenska terapija s plazmidom za IL12 za zdravljenje raka. ANG Cancer electrogene therapy with interleukin-12
	Opis	SLO Pregledni članek povzema številne predklinične in klinične raziskave elektrogenske terapije s plazmidom za IL12. Predklinične raziskave so pokazale učinkovitost elektrogenske terapije s plazmidom za IL12 tako na lokalnem kot tudi sistemskem nivoju. Translacija raziskav v kliniko v humani in veterinarski onkologiji je prinesla pozitivne rezultate, kar je spodbuda za nadaljnje raziskovanje elektrogenske terapije s plazmidom za IL12, katere potencial se kaže tudi v kombinaciji z uveljavljenimi metodami zdravljenja raka. The review article is a comprehensive review of preclinical and clinical studies on IL12 electrogene therapy of cancer. The preclinical studies have demonstrated that IL12 gene electrotransfer is an effective approach as local

		ANG	or systemic treatment. Translation of preclinical studies into clinical trials in human and veterinary oncology has started with encouraging results that would hopefully lead to further investigation of this therapy, also in combination with other cancer treatment modalities.
	Objavljeno v		Bentham Science Publishers; Current gene therapy; 2010; Vol. 10, no. 4; str. 300-311; Impact Factor: 4.902; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.717; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Čemažar Maja, Jarm Tomaž, Serša Gregor
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1383803	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genska terapija z IL-12 v veterinarski medicini.
		ANG	IL-12 based gene therapy in veterinary medicine
	Opis	SLO	Članek opisuje pomen veterinarske medicine za uspešen prenos predkliničnih raziskav v humano medicino. Povzema številne raziskave uporabe terapevtskega plazmida z zapisom za IL-12 za zdravljenje spontanij tumorjev različnih živali (mačk, konjev, psov). Rezultati raziskave prikazujejo, da je genska terapija z IL-12 učinkovita za zdravljenje spontanij tumorjev večjih živali, pri čemer je varna in jo živali dobro prenašajo. Rezultati so spodbudni in nadaljnje raziskave te terapije v veterinarski medicini bi lahko omogočile uspešen prenos v človeške klinične raziskave.
		ANG	The use of large animals as an experimental model for novel treatment techniques has many advantages over the use of laboratory animals, so veterinary medicine is becoming an increasingly important translational bridge between preclinical studies and human medicine. The results of preclinical studies show that gene therapy with therapeutic gene encoding interleukin-12 (IL-12) displays pronounced antitumor effects in various tumor models. A number of different studies employing this therapeutic plasmid, delivered by either viral or non-viral methods, have also been undertaken in veterinary oncology. In cats, adenoviral delivery into soft tissue sarcomas has been employed. In horses, naked plasmid DNA has been delivered by direct intratumoral injection into nodules of metastatic melanoma. In dogs, various types of tumors have been treated with either local or systemic IL-12 electrogene therapy. The results of these studies show that IL-12 based gene therapy elicits a good antitumor effect on spontaneously occurring tumors in large animals, while being safe and well tolerated by the animals. Hopefully, such results will lead to further investigation of this therapy in veterinary medicine and successful translation into human clinical trials.
	Objavljeno v		Biomed Central.; Journal of translational medicine; 2012; Vol. 10, no. 234; str. [1-20]; Impact Factor: 3.474; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.978; WoS: QA; Avtorji / Authors: Pavlin Darja, Čemažar Maja, Serša Gregor, Tozon Nataša
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	245263872	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mentorstvo doktorandu
		ANG	Tutoring PhD student
			prof. Čemažar je bila mentorica mlademu raziskovalcu Gregorju Tevžu.

Opis	SLO	Glavna tema njegovega doktorskega dela je bila sistemska genska terapija z IL12 v kombinaciji z radioterapijo. Rezultate svojega doktorata je objavil v dveh znanstvenih člankih v mednarodnih revijah z visokim impakt faktorjem (TEVŽ et al. Technology in cancer research and treatment, 2008, vol. 7, no. 2, str. 91101. [COBISS.SIID 569723]IF 0 1.951;TEVŽ et al. J. gene med., 2009, vol. 11, iss. 12, str. 11251137 [COBISS.SIID 820091] IF =3.141).	
	ANG	Prof. Cemazar was a supervisor of a young research fellow Gregor Tevz. The main topic of his thesis was systemic gene therapy with IL12 in combination with local irradiation. Two scientific papers in international journals with high impact factor (TEVŽ et al. Technology in cancer research and treatment, 2008, vol. 7, no. 2, str. 91101. [COBISS.SIID 569723]IF 0 1.951;TEVŽ et al. J. gene med., 2009, vol. 11, iss. 12, str. 11251137 [COBISS.SIID 820091] IF =3.141) were published.	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	[G. Tevž]; 2009; XI, 91 f.; Avtorji / Authors: Tevž Gregor		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
2. COBISS ID	954747	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	In vivo elektroporacija v genski terapiji raka z interlevkinom-12 in obsevanjem	
	ANG	In vivo electroporation for cancer gene therapy with IL-12 alone or combined with irradiation	
Opis	SLO	prof. Čemažar je bila povabljena na University College of London. Predavala je o uporabi elektroporacije v genski terapiji s plazmidom za IL12 za zdravljenje raka kot samostojni terapiji ali v kombinaciji z obsevanjem.	
	ANG	prof. Cemazar was invited to University College London, where she presented a lecture on use of in vivo electroporation for cancer gene therapy with IL12 alone or combined with irradiation	
Šifra	B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi		
Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Čemažar Maja		
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi		
3. COBISS ID	1176955	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	Elektroporacija pri elektrokemoterapiji tumorjev	
	ANG	Electroporation in electrochemotherapy of tumors	
Opis	SLO	prof. Čemažar je na mednarodni podiplomski šoli o uporabi elektroporacije v biomedicini, sodelovala kot vabljen predavateljica. Predstavila je uporabo osnove elektrokemoterapije na predkliničnem nivoju. Mednarodna podiplomska šola o elektroporaciji je edina te vrste prof. Čemažar je redna vabljen predavateljica na mednarodni podiplomski šoli o uporabi elektroporacije v tehnologiji in zdravljenju. Predstavila je uporabo osnove elektrokemoterapije na predkliničnem nivoju. Mednarodna podiplomska šola o elektroporaciji je edina te vrste a svetu in se je udeležujejo doktorski in podoktorski študenti iz celega sveta.	
	ANG	prof. Cemazar is a regular lecturer at the post-graduate course on "electroporation based technologies and treatments, which is held every second year. She presented a lecture as an invited speaker on the basics of electrochemotherapy and the preclinical results. use of electrochemotherapy in veterinary oncology. The International postgraduate school gathers PhD and post doctoral students from around the world as it is unique in this field.	
Šifra	B.04 Vabljen predavanje		
	Založba FE in FRI; Proceedings of the electroporation based technologies		

	Objavljeno v	and treatments; 2011; Str. 49-53; Avtorji / Authors: Serša Gregor, Čemažar Maja	
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)	
4.	COBISS ID	1357947	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sistemska in lokalna elektrogenska terapija z IL-12 za zdravljenje tumorjev pri psih
		ANG	Systemic and local electrogene therapy with IL 12 for treatment of canine tumors
	Opis	SLO	prof. Čemažar je na 6. Kongresu Slovenskega genetskega društva z mednarodno udeležbo sodelovala kot vabljeni predavateljica. Predstavila je uporabo elektrogenske terapije z IL-12 v veterinarski medicine za zdravljenje tumorjev pr psih. Gre za kvalitetno znanstveno srečanje s področja genetike, ki se ga udeležujejo številni slovenski raziskovalci in uveljavljeni tuji znanstveniki.
		ANG	prof. Cemazar participated as an invited speaker on the 6th Congress of the Genetic Society of Slovenia with international participation. She presented a lecture on the use of electrogene therapy with IL-12 in veterinary medicine for treatment of canine tumors. The congress is a quality scientific meeting in the field of genetics, attended by Slovenian researchers and established foreign scientists.
	Šifra	B.04 Vabljeni predavanja	
	Objavljeno v	Genetic Society of Slovenia; Genetika 2012; 2012; Str. 74; Avtorji / Authors: Čemažar Maja, Pavlin Darja, Serša Gregor, Tozon Nataša	
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeni predavanja)	
5.	COBISS ID	71234561	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Anatomija, histologija, fiziologija
		ANG	Anatomy, histology and physiology
	Opis	SLO	Prof. dr. Andrej Cör je soavtor učbenika Anatomija, histologija, fiziologija, ki ga je izdala Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani. Učbenik dopolnjuje temeljno vsebino študija anatomije, histologije in fiziologije človeka za visokošolske programe biomedicine.
		ANG	Prof. dr. Andrej Cör is coauthor of Anatomy, histology, physiology, a textbook with review, published by Medical Faculty of University of Ljubljana. Text book complements basic contents of anatomy, histology and physiology of human body for higher education study programmes in the field of biomedicine.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	Medicinska fakulteta; 2012; 228 str.; Avtorji / Authors: Štiblar-Martinčič Draga, Cvetko Erika, Cör Andrej, Marš Tomaž, Finderle Žarko	
	Tipologija	2.03 Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V okviru projekta je potekala tudi doktorska naloga mladega raziskovalca Aleša Sedlarja, ki jo je uspešno zagovarjal marca 2013.

Med ostale dosežke raziskovalne skupine pa lahko štejemo tudi uredništva v večih mednarodnih revijah:

Advances in cancer research. Čemažar, M (član uredniškega odbora 2012-). New York: Academic Press. ISSN 0065-230X.

Frontiers in physiology. Čemažar, M (član uredniškega odbora 2010-). Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2010-. ISSN 1664-042X.
Radiology and oncology. Čemažar, M (član uredniškega odbora 2007-), Cör, Andrej (urednik 2007-). Ljubljana: Slovenian Medical Society - Section of Radiology; [Zagreb]: Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology, 1992-. ISSN 1318-2099.
Radiology and oncology. Kovač, V (odgovorni urednik 1998-). Ljubljana: Slovenian Medical Society - Section of Radiology; [Zagreb]: Croatian Medical Association - Croatian Society of Radiology, 1992-. ISSN 1318-2099.
Recent patents on drug delivery & formulation. Čemažar, M (član uredniškega odbora 2008-). Bussum: Bentham Science, 2007-.

Poleg naštetega pa raziskovalci projektne skupine aktivno sodeluje tudi pri upravljanju: prof. Coer je dakan Fakultete za vede o zdravju UP, Prof. Čemažar pa je na isti fakulteti prodekanja za raziskovalno in razvojno delo, ter predsednica in/ali članica komisij za raziskovalno in razvojno delo ter komisije za izvolitve v nazive tako na fakulteti kot tudi na Univerzi.

Aktivno pa je bilo tudi sodelovanje raziskovalcev na projektu pri popularizaciji znanosti, saj so sodelovali v mnogih oddajah na radiu in televiziji ter dnevnem časopisju, ter objavili veliko strokovnih in poljudnih člankov.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Genska terapija pridobiva z razvojem novih, varnih metod genskega vnosa, vedno večjo veljavo. Elektroporacija je med nevirusnimi načini ena od najbolj uveljavljenih metod, saj so v teku že klinične študije tako na področju raka, kot tudi na področju DNA vakcin, te predvsem v veterinarski medicini. Naša raziskovalna skupina je ena od pionirjev na tem področju, saj se z elektroporacijo raziskovalno ukvarjamo že 20 let, specifično z elektrogenskim prenosom pa od leta 1999. Naša skupina je edina dosedaj pokazala kako vpliva zgradba različnih tumorjev na uspešnost transfekcije in s tem pokazala, da je možno napovedati deloma tudi terapevtski uspeh določene elektrogenske terapije. Z raziskavami na elektrogenskem prenosu v mišico, pa smo pokazali, da se da s primerno izbiro parametrov električnih pulzov, dozo plazmidne DNA in timingom injiciranja DNA, kontrolirati tako nivo izražanja transgena, kot tudi čas ekspresije transgena. Komplementarno z znanjem tumorske biologije in radiobiologije smo razširili področje raziskav na elektrogensko terapijo z IL12, naš doprinos pa je predvsem na področju regulirane sistemske elektrogenske terapije (glede na čas izražanja transgena, kot tudi na njegovo količino) ter lokalne elektrogenske terapije v kombinaciji z lokalnim obsevanjem tako površinskih kot tudi globlje ležečih tumorjev.

Raziskave na projektu so translacijske raziskave. Raziskovalna skupina namreč aktivno sodeluje tudi pri kliničnih študijah elektrokemoterapije in elektrogenske terapije, izkušnje imamo pa tudi že pri kombinirani elektrokemoterapiji in obsevanjem pacientov. Poleg tega so bili objavljeni tudi že pozitivni rezultati elektrogenske terapije z IL12 v humani kliniki, tako, da pričakujemo, da bodo naše raziskave tvorile trden temelj za prenos te terapije v klinični poskus faze I/II.

ANG

Nowadays, gene therapy is quickly progressing due to the development of new and safe gene delivery systems. Electroporation is among nonviral gene delivery systems, one of the most advanced, since several clinical trials are ongoing for cancer treatment and also in DNA vaccination, later especially in veterinary medicine. Our research group was one of the pioneering groups in this field, the research on electroporation started 20 years ago, while on gene electrotransfer 14 years ago. We showed that the histological properties of different tumors influence the transfection efficiency and that at least in part we can predict on the basis of known histological type of tumor the level of transfection efficiency and also treatment outcome. In the part of the research devoted to electrogene transfer to muscle, we demonstrated that with appropriate selection of parameters of electric pulses, dose of plasmid DNA and timing of DNA injection, one can control the level of expression of transgene and also the duration of expression. Together with the knowledge in tumor biology and radiobiology we have broadened our studies to electrogene therapy with IL12 in combination with irradiation.

Several studies have already been performed in the field of electrogene therapy with IL12 alone, however our contribution is the use of regulated systemic electrogene therapy concerning the duration of IL12 expression and the amount of IL12 for potentiation of radiotherapy of superficial and deeper seeded tumors. Our studies are translational studies. Our research group is actively involved also in clinical trials on electrochemotherapy and electrogene therapy. In addition, we already have some experience with combination of electrochemotherapy and radiotherapy in clinical setting. Furthermore, due to the recently published positive results of electrogene therapy with IL12 in clinical setting, we believe that our study will form a solid base for translation of this therapy into clinical study phase I/II.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Naša raziskovalna skupina je aktivna na večih področjih elektrogenskega prenosa v različna tkiva. Projekt se navezuje na raziskovalni program v katerega so vključeni raziskovalci projektne skupine, ter nadalje povezuje dve raziskovalni inštituciji, ki se dopolnjujeta tako kadrovske (sodelavec z UP FVZ je ekspert za histološke tehnike, raziskovalci na Onkološkem inštitutu pa imamo znanje na področju poskusov na celičnih kulturah in živalskih tumorskih modelih), kot tudi glede raziskovalne opreme. V raziskavah na področju elektrogenske terapije aktivno sodelujemo tudi s partnerji iz Francije v okviru bilateralnega projekta PROTEUS in tudi evropskega projekta ANGIOSKIN. V projekt so bili vključeni dodiplomski in podiplomski študentje ter mladi raziskovalci, ki so spoznavali in se učili novih tehnologije, bazičnega znanja na področju raziskovalnih orodij v onkologiji, priprave in gojenja, ter izolacije plazmidov, western blottinga, histoloških tehnik, ter različnih testov za določevanje protitumorskega učinka in določevanje mehanizmov delovanja terapij. Po uspešni prijavi klinične študije, smo začeli z izvajanjem klinične študije na onkoloških veterinarskih pacientih v sodelovanju s Klinikom za male živali Veterinarske fakultete Univerze v Ljubljani in objavili tudi že prve rezultate.

ANG

Our research group is actively involved in various research areas of electrogene transfer to different tissues. The proposed project is connected to the Research programme in which the researchers of the proposed project are included. Furthermore, the connections between two research organization, one coming from clinical environment and the other from University will be further developed and will form the possibilities for inclusion of students into research work. Our research group is actively collaborating with research group from France (bilateral project PROTEUS) and in the European project ANGIOSKIN. Undergraduated and postgraduated student, as well as young researchers were trained during the project on use of this technology, both at the stage of selection and preparation of the plasmids, histological techniques, western blotting as well as in the stage of its evaluation of antitumor effectiveness on experimental animals. Additionally, clinical study in oncology veterinary patients in collaboration with Clinic for small animals Veterinary faculty University of Ljubljana was initiated and is ongoing.

11.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		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input 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 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 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 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 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 type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input 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 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 type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

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

Komentar

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	

G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input 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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	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			

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

TEVŽ, Gregor et al. Controlled systemic release of interleukin-12 after gene electrotransfer to muscle for cancer gene therapy alone or in combination with ionizing radiation in murine sarcomas. *J. gene med.*, 2009;11:1125-1137. IF = 2,968

Genska terapija z geni, ki kodirajo citokine, je učinkovita na več vrstah tumorjev. Za sistemsko delovanje je primerna transfekcija v mišico, kjer lahko kontroliramo količino cirkulirajočega citokina.

Protitumorski učinek elektrotransfekcije gena za IL12 smo določevali po intramuskularni aplikaciji na primarnih tumorjih in na pljučnih metastazah pri tumorskem modelu SA1 in LPB. Za protitumorski učinek po intramuskularni transfekciji je bilo potrebno več zaporednih transfekcij. Preverili smo tudi radiosenzibilizirajoči učinek elektrogenske transfekcije v mišico. Ugotovili smo, da je radiosenzibilizirajoči učinek posredovan s spodbujenim imunskim odzivom in se izraža tako na podkožnih tumorjih kot tudi na pljučnih metastazah.

14.2. 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:

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Maja Čemažar

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/131

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

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

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost 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, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

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

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 / 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](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (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](#)

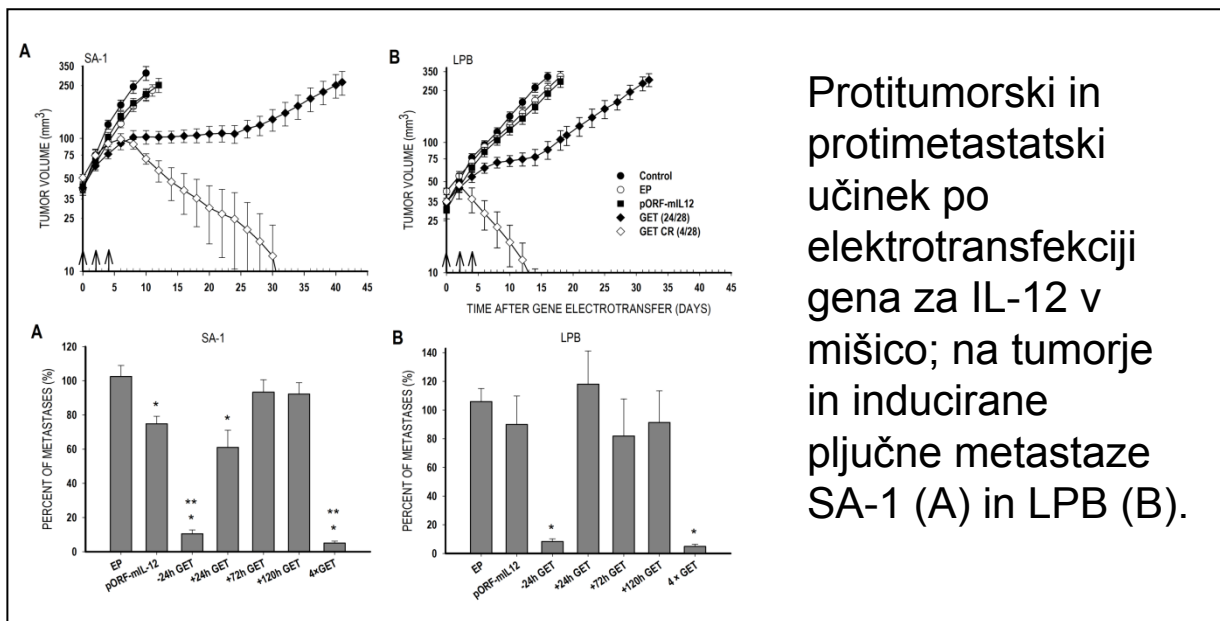
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

6F-9E-A0-1F-9C-3D-7A-42-0F-9B-54-F1-F2-F4-54-9E-43-1B-F1-D3

VEDA Medicina

Področje: 3.04 Onkologija

Dosežek 1: Objava članka v reviji The Journal of Gene Medicine. Vir: TEVŽ, Gregor, KRANJC, Simona, ČEMAŽAR, Maja, KAMENŠEK, Urška, CÖR, Andrej, KRŽAN, Mojca, VIDIC, Suzana, PAVLIN, Darja, SERŠA, Gregor. Controlled systemic release of interleukin-12 after gene electrotransfer to muscle for cancer gene therapy alone or in combination with ionizing radiation in murine sarcomas. *J. gene med.*, 2009, vol. 11, iss. 12, str. 1125-1137. [COBISS.SI-ID 820091] IF = 2,968



Protitumorski in protimetastatski učinek po elektrotransfekciji gena za IL-12 v mišico; na tumorje in inducirane pljučne metastaze SA-1 (A) in LPB (B).

Genska terapija z geni, ki kodirajo citokine, je učinkovita na več vrstah tumorjev. Za sistemsko delovanje je primerna transfekcija v mišico, kjer lahko kontroliramo količino cirkulirajočega citokina.

Študija je dokazala primernost tega pristopa za sistemsko kontrolo bolezni, lokalnega tumorja in metastaz. Posebno je tak pristop učinkovit v kombinaciji z obsevanjem tumorjev ali metastaz.

Protitumorski učinek elektrotransfekcije gena za IL12 smo določevali po intramuskularni aplikaciji. Protitumorski učinek smo določili tako na primarnih tumorjih kot tudi na pljučnih metastazah in sicer na tumorskem modelu SA1 in LPB. Za protitumorski učinek po intramuskularni transfekciji je bilo potrebno več zaporednih transfekcij. Preverili smo tudi radiosenzibilizirajoči učinek elektrogenske transfekcije v mišico. Ugotovili smo, da je radiosenzibilizirajoči učinek posredovan s spodbujenim imunskim odzivom in se izraža tako na podkožnih tumorjih kot tudi na pljučnih metastazah.