

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/184



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J3-4285
<b>Naslov projekta</b>	Razvoj in ovrednotenje radiooznačenih bioloških molekul za ciljano radionuklidno terapijo nevroendokrinih tumorjev in spremljajočo diagnostiko
<b>Vodja projekta</b>	9790 Jurij Fettich
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3779
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje projekta</b>	07.2011 - 06.2014
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

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

SLO

V zadnjih desetletjih število rakavih obolenj in posledične smrtnosti v zahodnih državah vztrajno narašča. Zaradi dejstva, da je tretji najpogostejši vzrok smrti v razvitem svetu, je rak v zadnjih dvajsetih letih največji raziskovalni izziv. Uporabo sistemskih kemoterapevtikov pri zdravljenju

sistemske bolezni pogosto omejujejo resni neželeni učinki na zdravih tkivih in pomanjkanje selektivnosti. Zaradi uporabe sub-optimalnih odmerkov zdravljenje pogosto ni uspešno in se razvije odpornost na zdravila. Biološka zdravila, kot so peptidi in protitelesa, ki ciljano delujejo na tumorske celice, postajajo v terapiji vse pomembnejša, saj so visoko selektivna in so relativno malo toksična za zdrava tkiva. Če tako bio-molekulo uporabimo kot vektor za prenos radioaktivnega izotopa do obolelega mesta, se njena terapevtska učinkovitost močno poveča, saj je doza sevanja specifično usmerjena na rakave celice.

Pri bolnikih z nevroendokrinimi tumorji (NET), ki niso kandidati za kirurško zdravljenje ali kemoterapijo, pride v poštev ciljano molekularna radionuklidna terapija z radiofarmaki. Indikacije za zdravljenje NET z radiofarmaki so inoperabilni oz. metastatski tumorji, povišan privzem analogov somatostatina v tumorju, primerne vrednosti hemoglobina, levkocitov in trombocitov, dobra ledvična funkcija in dobro splošno stanje. Večina NET ima na površini celic izražene somatostatinske receptorje (SSTR). Nanje se poleg somatostatina vežejo tudi somatostatinski analogi, kot je oktreotid. V Sloveniji od leta 2002 za diagnostiko NET uporabljamo radiooznačen analog oktreotida  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC. V letih 2006-2009 pa smo pričeli z izvajanjem ciljane molekularne radionuklidne terapije z radiooznačenima analogoma oktreotida  $^{90\text{Y}}$ -DOTA-TOC in  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA TATE.

V biologiji celice je poznan fenomen, pri katerem lahko na površini celice pride do zmanjšanja števila razpoložljivih receptorskih mest (down-regulation). Do efekta lahko pride, če je količina substrata za receptor na mestih vezave prevelika in pride do zasičenja receptorskih mest. V razpoložljivi literaturi ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o količini oz. koncentraciji peptida, pri kateri nastopi omenjeni fenomen. Če pri izvedbi diagnostičnega ali terapevtskega postopka z uporabo radiooznačenih analogov oktreotida dosežemo ali presežemo optimalno koncentracijo peptida na mestu delovanja, lahko pride do zmanjšane kopičenja radiodiagnostika in posledično zmanjšane občutljivosti diagnostičnega postopka oziroma manjše učinkovitosti terapije.

Osnovno izhodišče pri projektu je bilo optimizirati postopek zdravljenja NET z uporabo radiooznačenih analogov oktreotida. V ta namen smo v projektu v in vitro testiranjih in in vivo študiji proučevali povezanost med obsegom vezave radiooznačenega analoga na SSTR v odvisnosti od skupne mase analoga somatostatina na mestu delovanja, oziroma vpliv dolgodelujočih analogov somatostatina na privzem radiofarmaka  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC v posamezno tumorsko lezijo.

ANG

Number of cancer and cancer deaths in western countries continuously increases over the past few decades. The fact that it is the third leading cause of deaths in the developed countries makes cancer a major research challenge over the past two decades. Use of systemic chemotherapy agents for treatment in systemic disease is often limited by serious side effects to normal tissues and lack of their selectivity. Sub-optimal doses result in therapeutic failure and the development of drug resistance. Tumour-targeting therapeutics, based on bio-molecules such as peptides and antibodies, are becoming increasingly important in therapy regimens due to their high selectivity and relative low toxicity to normal tissues. When such a bio-molecule is used as a vector for delivery of radioactive isotope to affected tissue, its therapeutic power is greatly improved because of radiation dose, specifically directed to cancer cells.

Targeted molecular radiotherapy is a new therapeutic modality for patients with inoperable or metastatic NET. Indications for treatment with radiolabelled octreotide analogues are: inoperable, metastatic neuroendocrine carcinomas with high somatostatin expression confirmed by diagnostic

octreotide scintigraphy, normal bone marrow reserve (Hb > 10g/l, WBC >  $3.0 \cdot 10^9/l$ , platelets >  $100 \cdot 10^9/l$ ), adequate renal function and good performance status. Majority of NETs express receptors for somatostatin on their cell membrane. Besides somatostatin, also its analogues, like octreotide can bind to the somatostatin receptors (SSTR).

For imaging of NETs in Slovenia radiolabelled  $^{99m}\text{Tc}$  labelled somatostatin analogue -  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC is used since 2002. In 2006-2009 University medical centre in Ljubljana has implemented targeted molecular radiotherapy of NETs with radiolabelled analogs  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

In cell biology there is a well known syndrome, where number of available binding sites on a cell membrane is decreased – so called receptors down-regulation. The mechanism is not entirely understood, data in the literature shows that amount of the substrate and possible saturation of binding sites can cause the down-regulation. There is not conclusive data on amount or concentration of peptide, where down-regulation of SSTRs occurs. It is postulated that if the concentration of peptide on affected sites is too high, accumulation of radiolabelled peptide is diminished resulting in decreased sensitivity of imaging procedure or sub-optimal success of treatment of NETs.

The basis of present proposal was optimisation of targeted molecular radiotherapy of patients with NETs using radiolabelled octreotide analogues. We studied influence of amount of total peptide mass and receptor binding sites on accumulation of radiolabelled octreotide analogue on SSTRs. Further on we investigated the effect of classical therapy with long-acting somatostatin analogues on efficiency of imaging of somatostatin receptors using  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNICTOC.

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

Nevroendokrini tumorji (NET) se močno razlikujejo glede na vrsto in gostoto izpostavljenih somatostatinskih receptorjev (SSTR). Obseg kopičenja radiooznačenih analogov somatostatina je odvisen od gostote izpostavljenih SSTR na tumorskih celicah. Z vezavo agonistov na celične receptorje, ki so izpostavljeni na površini celice, se sproži receptorsko pogojena endocitoza in kopičenje receptorjev in agonistov v endosomih. Od tu se lahko agonisti in receptorji reciklirajo nazaj na celično površino in/ali gredo v lizosome, kjer poteka njihova razgradnja. Hitrost in obseg down-regulacije je odvisna od relativnega razmerja in hitrosti procesa reciklacije in lizosomalne razgradnje. Ker se receptorji pretežno reciklirajo, down-regulacija skupnega števila receptorjev ne nastopi v prvi uri po zdravljenju z agonistom. Višje količine peptida lahko povzročijo učinek blokade za vezavo na receptorje v tumorskem tkivu. Podatki v literaturi navajajo, da pri večini pacientov pride do zmanjšane kopičenja po intravenski aplikaciji 250-500  $\mu\text{g}$  oktreotida. Razlike pri kopičenju radiodiagnostika v tumorjih in fiziološko v organih kažejo na veliko potrebo in pomembnost po individualiziranemu pristopu pri načrtovanju zdravljenja pacientov. Z ugotavljanjem gostote receptorjev z metodo, ki bi dajala zanesljive rezultate, bi lahko količino peptida optimalno prilagodili posameznemu pacientu. Kopičenje radiooznačenih analogov oktreotida na SSTR je pri posameznih pacientih odvisno od skupne mase peptida tako na tumorskem mestu kot v normalnih tkivih. **Iz tega dejstva lahko zaključimo, da je in vivo kvantifikacija obsega kopičenja pri posameznem bolniku smiselna in neobhodno potrebna pri načrtovanju in spremljanju uspešnosti terapije.** Za njeno razumevanje in lažjo interpretacijo, pa je potrebno natančneje proučiti mehanizme v in vitro modelih.

Tako smo za dosego Ciljev 1 in 2 (*In vitro ugotavljanje števila somatostatinskih receptorjev in obsega internalizacije na tumorskih celičnih linijah; In vitro proučevanje vpliva skupne količine peptida na obseg vezave radiooznačenih analogov oktreotida na tumorskih celičnih linijah*) najprej zagotovili ustrezne pogoje laboratorija za delo s celičnimi linijami, izbrali ustrezno celično linijo (AR4-2J), izvedli primarne pasaže ter uspešno pričeli z gojenjem izbrane celične

linije za samo izvedbo testov z radiooznačenimi peptidi, analogi oktreetida. V kontekstu zastavljenih ciljev smo pripravili protokole za *in-vitro* ovrednotenje radiooznačenih bioloških molekul za ciljno molekularno radionuklidno terapijo NET in spremljajočo diagnostiko.

Za določanje števila receptorskih mest in obsega internalizacije in ugotovljenje koncentracijske odvisnosti in časovnega poteka znižanja izraženosti SSTR (receptor down-regulation) smo uporabili AR4-2J celično linijo. V primeru ugotavljanja stopnje internalizacije smo mediju dodali ustrezno, znano količino radiooznačenega analoga oktreetida, oziroma znano količino radiooznačenega analoga oktreetida ob dodatku visokega presežka neoznačenega peptida (za ugotavljanje nespecifične vezave) in inkubirali različno dolgo ob ustreznih pogojih (37°C in 5% CO<sub>2</sub>). Po zaključeni inkubaciji smo z ustreznim tretiranjem celic pridobili in s pomočjo gama števca izmerili prosto, vezano in internalizirano frakcijo.

V primeru ugotavljanja obsega vezave smo celice pripravili kot opisujemo v prejšnjem odstavku, dodali različne, znane količine radiooznačenega analoga oktreetida, oziroma različne, znane količine radiooznačenega analoga oktreetida ob dodatku visokega presežka neoznačenega peptida (za ugotavljanje nespecifične vezave) in inkubirali definiran čas pri pogojih, kjer ne pričakujemo internalizacije oziroma naj bi bila ta zanemarljiva. Po zaključeni inkubaciji smo z ustreznim tretiranjem celic pridobili in izmerili prosto, vezano in internalizirano frakcijo. S pomočjo analize po Scatchardu smo določili število vezavnih mest in obseg vezave. Ob dejstvu, da rutinsko za scintigrafijo somatostatinskih receptorjev uporabljamo radiofarmak <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC, smo isto molekulo uporabili tudi v vseh opisanih *in vitro* testiranjih, kot radiooznačeni analog oktreetida.

Pri eksperimentih ugotavljanja koncentracijske odvisnosti in časovnega poteka znižanja izraženosti SSTR smo celice stimulirali z različnimi, znanimi količinami neoznačenega peptida (oktreetida). V primeru kratkotrajne izpostavljenosti neoznačenim (t.i. hladnim) somatostatinskim analogom smo celice (AR4-2J) izpostavili za določeno obdobje peptida HYNIC-TOC. Po izpostavljenosti smo odstranili peptid, odstranili vezan peptid na receptorje ter nato izvedli klasično študijo internalizacije z radioaktivno označenim peptidom. Kot kontrola nam je služila internalizacija brez predhodne izpostavljenosti celic hladnemu peptidu. Z uporabo različnih koncentracij hladnega peptida ter primerjavo s kontrolo smo lahko določili v kolikšni meri so se receptorji down-regulirali pri določeni koncentraciji. Literaturni podatki nam točnega odgovora na to vprašanje niso dali (celo znotraj istih *in vitro* študij so se pojavili zelo različni podatki tako o down oz. up-regulaciji receptorjev). Podatki, ki smo jih dobili pri naših raziskavah, kažejo na to, da že najmanjše koncentracije hladnega peptida (10-5nM) povzročijo down-regulacijo receptorjev *in vitro*.

Za dodatno razjasnitev časovnega in koncentracijskega poteka down-regulacije smo želeli protokol razširiti na 24-urno časovno okno. Pri tem bi potrebovali analog oktreetida, ki bi bil označen z Lu-177, ki ima dolgo razpolovno dobo – <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Ker Lu-177 kot visokoenergijski sevalec beta predstavlja povečano sevalno obremenitev pri delu, smo pričeli z avtomatizacijo radiooznačevanja analoga. V ta namen smo kot prvi na svetu v uporabo dobili sintetizator nemškega proizvajalca Eckert & Ziegler, ki nam omogoča popolno avtomatizirano pripravo radiooznačenih peptidov, kar je pomembno predvsem iz vidika varstva pred ionizirajočimi sevanji. Opravili smo več serij označevanj za namen validacije. Za radiooznačevanje smo optimizirali reakcijske pogoje (puferski sistemi, pH pri katerem potek reakcija, temperatura, čas in volumen reakcije) ter napisali algoritem za računalniški nadzor poteka reakcije. Pri vsaki seriji smo opravili tudi vse zahtevane korake kontrole kvalitete.

**V kontekstu *in vivo* kvantifikacija obsega kopičenja pri posameznem bolniku oziroma doseganja Ciljev 3** smo opravili analizo planarnih scintigramov 30 bolnikov z NET, ki so zdravljeni z dolgodelujočim analogom somatostatina in pri katerih je bila opravljena scintigrafija SSTR pred in po uvedbi terapije s somatostatinskim analogom. S tem smo želeli preveriti predpostavko, da terapija z dolgodelujočim somatostatinskim analogom zaradi kompetitivne vezave na receptorje, izražene na tumorju, pomembno vpliva na vezavo

radioaktivno označenega analoga

Opravili smo kvantifikacijsko analizo planarnih scintigramov po treh v literaturi uveljavljenih metodah:

- kvantifikacija relativnega privzema radioindikatorja v tumorju oz. metastatskih lezijah iz anteriorne in posteriorne projekcije glede na privzem v celem telesu (geometrično povprečje; izhodiščna metoda),
- dopolnitev izhodiščne metode z upoštevanjem privzema radioindikatorja v ozadju (običajno jetrni parenhim),
- dopolnitev izhodiščne metode z normalizacijo na privzem v priležnih tkivih (količnik tumorska lezija/priležno tkivo, običajno jetrni parenhim, alternativno skeletna mišičnina).

Ugotovili smo, da po izhodiščni metodi pri večini lezij pride do znižanja privzema radiofarmaka v tumorskem tkivu in v metastatskih lezijah (okoli 30%), vendar pa smo pri večjem številu lezij (tudi do 40%) ugotavljali povišan privzem radiofarmaka. Ko smo opravili korekcijo privzema v lezijah glede na ozadje (priležni jetrni parenhim), smo pri večini lezij opažali le še majhen vpliv na privzem radiofarmaka (znižanje za okoli 3%), vendar pa smo pri primerljivem številu lezij kot pri analizi po izhodiščni metodi opažali povišan privzem radiofarmaka, kvantitativno občasno izrazit (tudi do 180%).

Metoda z normalizacijo na priležno tkivo je bila najbolj konsistentna: pri veliki večini bolnikov smo opažali blag porast privzema radiofarmaka v tkivu, v povprečju okoli 16%.

Čeprav smo uporabili v literaturi uveljavljene metode kvantifikacije, so bili rezultati metod med seboj slabo primerljivi, občasno diskrepantni. Kot najbolj konsistentna metoda se je izkazal količnik privzema med tumorsko lezijo in priležnim tkivom, vendar kvantitativno v nasprotju s pričakovanji (zvišan in ne znižan privzem ob sočasni terapevtski uporabi dolgodelujočega analoga somatostatinskih receptorjev). Zaradi slabe primerljivosti kvantifikacije planarnih scintigramov po različnih metodah smo delo nadaljevali s kvantifikacijo tomografskih scintigramov in razvojem metode za absolutno kvantifikacijo privzema radiofarmaka v tumorskih lezijah.

V ta namen smo najprej opravili nuklearnomedicinsko tomografsko slikanje "fantoma", objekta z znano aktivnostjo radiofarmaka in znanim volumnom, ki nam služi kot normalizacijski faktor oz. količnik pri absolutni kvantifikaciji privzema v tumorskih lezijah (normalizacija privzema v tumorskem tkivu v obliki količnika ali pa absolutne aktivnosti – MBq/ml oz. MBq/g tkiva). Uporabljen protokol je bil enak kot pri klinično (t.j., pri bolnikih) opravljenih preiskavah (orbita detektorjev, število projekcij, čas akvizicije, lokalizacijski CT za korekcijo atenuacije, spekter sipanih fotonov).

Pri bolnikih smo opravili tomografsko slikanje po metodi za absolutno kvantifikacijo (SPECT/CT tehnologija), vendar slednje nismo mogli opraviti. V predvidenem času nismo uspeli pridobiti načrtovane programske opreme za ta namen (zakasnitev pri uvedbi radiološkega informacijskega sistema PACS/AgfaImpax in nuklearnomedicinskega informacijskega sistema SegamiOasis). Načrtujemo, da bo ta v celoti dostopna na KNM v jeseni 2015 in bomo takrat lahko opravili (retrogradno) analizo privzema radiofarmaka v tumorskem tkivu.

Alternativna možnost za izvedbo načrtovane raziskave je uporaba PET radiofarmaka - <sup>68</sup>Ga-DOTATATE/TOC, ki se prav tako veže na SSTR. Uporaba PET/CT tehnologije že v osnovi omogoča semikvantifikacijo in absolutno kvantifikacijo privzema v tumorskem tkivu (normalizacija privzema v obliki količnika ali pa absolutne aktivnosti – MBq/ml oz. MBq/g tkiva), kot je bila načrtovana pri uporabi SPECT/CT tehnologije. Metodo označevanja DOTATATE/TOC z Ga-68 smo tudi v ta namen s pomočjo zgoraj omenjenega sintetizatorja nemškega proizvajalca Eckert & Ziegler, ki nam omogoča popolno avtomatizirano pripravo radiooznačenih peptidov, že validirali, v jeseni 2015 pa načrtujemo prehod v klinično prakso. Pri uvedbi metode v klinično prakso bomo pri manjšem številu bolnikov morali izvesti primerjalno slikanje po obeh metodah (SPECT/CT in PET/CT), kar nam bo omogočilo tudi oceno primerljivosti absolutne kvantifikacije metod.

Kot je razvidno iz skupnih publikacij in evropskih projektov (COST BM0607 Targeted Radionuclide Therapy; FP7, **ERA-NET s področja *Translational Cancer Research (TRANSCAN)*, "Validation of biomarkers for personalised cancer medicine"**) naša raziskovalna skupina pri prenosu in vitro metod in z namenom ponuditi Slovenskemu bolniku optimalno nuklearno-medicinsko diagnostiko in terapijo sodeluje z vsaj naslednjimi evropskimi univerzitetnimi kliničnimi centri in univerzami: Jagiellonian University Medical College/Department of Endocrinology, Krakow, Poljska; University Hospital Freiburg, Department of Nuclear Medicine, Nemčija; National Centre For Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM, Poljska; Department of Nuclear Medicine, Innsbruck Medical University, Avstrija; Nuclear Medicine Regional Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italija; IRRP, NCSR "Demokritos", Atene, Grčija.

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

Projekt je sestavljen iz serije in vitro testiranj na ustrezni celični liniji z izraženimi somatostatinskimi receptorji (AR4-2J) in serije in vivo proučevanj vpliva dolgodelujočih analogov somatostatina na obseg kopičenje ustreznega radiofarmaka v tumorskih lezijah pri pacientih z NET.

Realizacijo ciljev ocenjujemo kot zadovoljivo. Serija Ciljev 1, kjer smo na celični liniji AR4-2J ugotavljali število somatostatinskih receptorjev in obseg internalizacije, serija Ciljev 2, kjer smo na istem modelu ugotavljali vpliv skupne mase peptida na obseg vezave izbranega radiofarmaka – analoga somatostatina in serija Ciljev 3, kjer smo proučevali in vivo vpliv dolgodelujočih analogov somatostatina so bile realizirane v celoti.

Glede na rezultate analiz smo si zastavili razšititev in vitro testiranja na 24-urno okno, kar smo delno že izvedli, ponovitev in analiza rezultatov pa še poteka. Ta del primarno ni bil načrtovan, vendar smo ocenili, da je za nadaljnjo ustrezno interpretacijo rezultatov vitalnega pomena. Do zakasnitve je prišlo zaradi okvare gama števca, ki ni bil ustrezno nadomeščen več kot leto dni, kar smo poročali že v letu 2014.

Cilj 4 še ni bil povsem realiziran v celoti, ker je kvantifikacijska analiza scintigramov po različnih uveljavljenih metodah dala rezultate, ki so bili med seboj slabo primerljivi, občasno diskrepantni. Zaradi tega je bilo pri bolnikih opravljeno tomografsko slikanje po metodi za absolutno kvantifikacijo (SPECT/CT tehnologija), čeprav same kvantifikacije ni bilo mogoče zaključiti. Za analizo potrebujemo nadgrajeno programsko opremo, ki pa zaradi zakasnitev pri uvedbi radiološkega informacijskega sistema PACS/AgfaImpax in nuklearnomedicinskega informacijskega sistema SegamiOasis ni bila pravočasno na voljo. Kljub temu bomo lahko ob dokončni vpeljavi programske opreme (predvidoma jeseni 2015) opravili (retrogradno) analizo privzema radiofarmaka v tumorskem tkivu. Takrat bomo lahko postavili tudi optimalen algoritem za izvedbo scintigrafije in terapije NET z izraženimi somatostatinskimi receptorji.

Poleg navedenega vpeljujemo tudi s PET sevalcem (Ga-68) označeni analog somatostatina v klinično prakso. Uporaba PET/CT tehnologije že v osnovi omogoča semikvantifikacijo in absolutno kvantifikacijo privzema v tumorskem tkivu, tako da nam bo uvedba ustrezne PET/CT preiskave dodatno omogočila postavitev optimalnega algoritma.

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

Bistvenih sprememb in odstopanj od zastavljenega programa ni bilo.

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

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	1722796
		Vir: COBISS.SI

Naslov	SLO	Terapevtske aplikacije analoga minigastrina PP-F11: vpliv dosega delcev, aktivnosti in mase peptida.
	ANG	Therapeutic application of CCK2R-targeting PP-F11 : influence of particle range, activity and peptide amount.
Opis	SLO	Namen raziskave je bilo ugotoviti vpliv mase peptida, radioaktivnosti radiooznačenega peptida ter dosega $\alpha$ ter $\beta$ - delcev pri možni uporabi radiooznačenega peptida PP-F11, ki se veže na holecistokininske receptorje 2. Ti so povišano izraženi pri nekaterih vrstah nevroendokrinih tumorjev, med drugim tudi pri medularnem karcinomom ščitnice, kjer se možnost uporaba peptida PP-F11 intenzivno preiskuje. Avtorji so na živalskem modelu ocenjevali optimalne pogoje za terapevtsko aplikacijo PP-F11. Kot je znano, je ciljana peptidna terapija z radionuklidi suboptimalna za zdravljenje manjših tumorjev/metastaz (<300mg). Izsledki študije so za naš projekt pomembni, saj kažejo na hitro nasičenje receptorskih mest z naraščanjem mase uporabljenega peptida (torej, nosilne molekule na katero vežemo različne radionuklide). Hkrati avtorji izpostavljajo tudi pomembnost specifične radioaktivnosti (radioaktivnosti na mol ali mg peptida, npr. MBq/mg).
	ANG	Background: Targeted radionuclide therapy with high-energy beta-emitters is generally considered suboptimal to cure small tumours (<300 mg). Tumour targeting of the CCK2 receptor-binding minigastrin analogue PP-F11 was determined in a tumour-bearing mouse model at increasing peptide amounts. The optimal therapy was analysed for PP-F11 labelled with $^{90}\text{Y}$ , $^{177}\text{Lu}$ or $^{213}\text{Bi}$ , accounting for the radionuclide specific activities (SAs), the tumour absorbed doses and tumour (radio) biology. Methods: Tumour uptake of $^{111}\text{In}$ -PP-F11 was determined in nude mice bearing CCK2 receptor-transfected A431 xenografts at 1 and 4 h post-injection for escalating peptide masses of 0.03 to 15 nmol/mouse. The absorbed tumour dose was estimated, assuming comparable biodistributions of the $^{90}\text{Y}$ , $^{177}\text{Lu}$ or $^{213}\text{Bi}$ radiolabelled peptides. The linear-quadratic (LQ) model was used to calculate the tumour control probabilities (TCP) as a function of tumour mass and growth. Results: Practically achievable maximum SAs for PP-F11 labelled with $^{90}\text{Y}$ and $^{177}\text{Lu}$ were 400 MBq $^{90}\text{Y}$ /nmol and 120 MBq $^{177}\text{Lu}$ /nmol. Both the large elution volume from the 220 MBq $^{225}\text{Ac}$ generator used and reaction kinetics diminished the maximum achieved $^{213}\text{Bi}$ SA in practice: 40 MBq $^{213}\text{Bi}$ /nmol. Tumour uptakes decreased rapidly with increasing peptide amounts, following a logarithmic curve with $\text{ED}_{50} = 0.5$ nmol. At 0.03 nmol peptide, the (300 mg) tumour dose was 9 Gy after 12 MBq $^{90}\text{Y}$ -PP-F11, and for $^{111}\text{In}$ and $^{177}\text{Lu}$ , this was 1 Gy. A curative dose of 60 Gy could be achieved with a single administration of 111 MBq $^{90}\text{Y}$ labelled to 0.28 nmol PP-F11 or with $4 \times 17$ MBq $^{213}\text{Bi}$ (0.41 nmol) when its $\alpha$ -radiation relative biological effectiveness (RBE) was assumed to be 3.4. Repeated dosing is preferable to avoid complete tumour receptor saturation. Tumours larger than 200 mg are curable with $^{90}\text{Y}$ -PP-F11; the other radionuclides perform better in smaller tumours. Furthermore, $^{177}\text{Lu}$ is not optimal for curing fast-growing tumours. Conclusions: Receptor saturation, specific radiopharmaceutical activities and absorbed doses in the tumour together favour therapy with the CCK2 receptor-binding peptide PP-F11

		labelled with <sup>90</sup> Y, despite its longer $\beta$ -particle range in tissue, certainly for tumours larger than 300 mg. The predicted TCPs are of theoretical nature and need to be compared with the outcome of targeted radionuclide experiments.
	Objavljeno v	Springer; EJNMMI research; 2014; Vol. 4, iss. 47; str. 1-12; Avtorji / Authors: Konijnenberg Mark W, Breeman Wout A P, De Blois Erik, Chan Ho Sze, Boerman Otto C., Laverman Peter, Kolenc-Peitel Petra, Melis Marleen, De Jong Marion
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	3067249 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Primerjava obsega vezave in stopnje internalizacija pri 12-ih DOTA-konjugiranih, z (<sup>111</sup>In) radiooznačenimi peptidi, ki se vežejo na CCK"/gastrinski receptor: sodelovanje v okviru projekta COST BM0607</p> <p><i>ANG</i> Comparison of the binding and internalization properties of 12 DOTA-coupled and (<sup>111</sup>In)-labelled CCK2/gastrin receptor binding peptides: a collaborative project under COST Action BM0607</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Namen raziskave je bila primerjava in vitro lastnosti 12 različnih radiooznačenih peptidnih učinkovin, ki se vežejo na holecistokininski-2 receptor (CCK2R). CCK2R so zanimiva tarča za ciljano radionuklidno terapijo, saj so povečano izraženi pri nekaterih tumorjih nevroendokrinega izvora (NET). V nekaterih tipih NET, kot je npr. medularni karcinom ščitnice, zaenkrat še ne obstaja specifičen diagnostičen ter terapevtski pristop pri obravnavi teh tumorjev, kar kaže na velik potencial peptidnih učinkovin, ki se specifično vežejo na CCK2R. Opisani so rezultati in metode in vitro določanja nekaterih pomembnih lastnosti radiooznačenih peptidnih molekul – določitev obsega vezave na receptorje ter študije internalizacije z indijem-111 (<sup>111</sup>In) radiooznačenimi peptidi. Pri študijah sta uporabljeni A431-CCK2R ter AR4-2J celični liniji. Celice AR4-2J celične linije imajo izražene tako CCK2R kot tudi somatostatinske receptorje (SSTR), zato se široko uporabljajo tako pri študijah radiopeptidov, ki se vežejo na CCK2R kot za študije radiopeptidov, ki se vežejo na SSTR.</p> <p><i>ANG</i> PURPOSE: Specific overexpression of cholecystokinin 2 (CCK2)/gastrin receptors has been demonstrated in several tumours of neuroendocrine origin. In some of these cancer types, such as medullary thyroid cancer (MTC), a sensitive diagnostic modality is still unavailable and therapeutic options for inoperable lesions are needed. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) may be a viable therapeutic strategy in the management of these patients. Several CCK2R-targeted radiopharmaceuticals have been described in recent years. As part of the European Union COST Action BM0607 we studied the in vitro and in vivo characteristics of 12 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-conjugated CCK2R binding peptides. In the present study, we analysed binding and internalization characteristics. Stability, biodistribution and imaging studies have been performed in parallel by other centres involved in the project. METHODS: Determination of IC(50) values was performed using autoradiography, with DOTA-peptides displacing (<sup>125</sup>I)-CCK from receptors on tissue sections from human tumours. Saturation binding and internalization experiments were performed using (<sup>111</sup>In)-labelled peptides. The rat AR42J cell line and the human A431-CCK2R transfected cell line were utilized for in vitro experiments; dissociation constants (K(d)) and apparent number of binding sites (B(max)) were determined. Internalization was determined in receptor-expressing cells by incubating with tracer amounts of peptide at 37 and 4°C for different times up to 120 min. Surface-bound peptide was then stripped either by acid wash or subsequent incubation with 1 <math>\mu</math>M unlabelled peptide at 4°C. RESULTS: All</p>



		peptides showed high receptor affinity with IC(50) values ranging from 0.2 to 3.4 nM. Saturation experiments also showed high affinity with K(d) values in the 10(-9)-10(-8) M range. B(max) values estimated in A431-CCK2R cells ranged from 0.6 to 2.2 * 10(6) per cell. All peptides showed high levels of internalization when incubated at 37°C. CONCLUSION: All DOTA-conjugated peptides showed high receptor binding and internalization properties and appear suitable for further characterization, as described in other articles of this issue.
	Objavljeno v	Springer; European journal of nuclear medicine and molecular imaging; 2011; Vol. 38, no. 8; str. 1417-1425; Impact Factor: 4.991; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.128; A': 1; WoS: VY; Avtorji / Authors: Aloj Luigi, Aurilio Michela, Rinaldi Valentina, D'Ambrosio Laura, Tesauo Diego, Kolenc-Peitzl Petra, Maina Theodosia, Mansi Rosalba, Guggenberg von Elisabeth, Joosten Lieke, Sosabowski Jane K., Breeman Wouter A.P., De Blois Erik, Koelewijn Stuart, Melis Marleen, Waser Beatrice, Beetschen Karin, Reubi Jean Claude, De Jong Marion
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3286129 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Selektivna citotoksičnost amidinopiperidinov za celice Burkittovega limfoma je posredovana preko zaviranja proteasoma
		<i>ANG</i> Selective cytotoxicity of amidinopiperidine based compounds towards burkitt's lymphoma cells involves proteasome inhibition
	Opis	<i>SLO</i> Serinske proteaze so obetavne farmakoloških tarče v odkrivanju zdravil za zdravljenje raka. Ker izkazujejo azafenilalanineske spojine citotoksično aktivnost, smo načrtovali in sintetizirali in ovrednotili novo serijo spojin. Najbolj citotoksične so spojine z bazičnimi segmenti, med katere spadajo, amidinopiperidini, piperidini in benzamidini. Amidinopiperidini izkazujejo citotoksičnost v območju nizkih uM koncentracij. Spojine izkazujejo selektivno citotoksičnost za celice Burkittovega limfoma, Ramos in Daudi, ne izkazujejo pa toksičnosti za periferne celice krvi, Jurkat in U937. Aminopiperidini povzročajo kaspazno-odvisno apoptotsko smrt celic. Potrdili smo, da je smrtnost celic posredovana preko prekinitve preživetvenega signaliziranja posredovanega z NFkB. Dokazali smo, da amidinopiperidini zavirajo vse tri proteolitične aktivnosti človeškega 20S proteasoma, najbolj intenzivno pa tripsinu podoben segment. Predstavljeni amidinopiperidini predstavljajo selektivne induktorje apoptoze v celicah limfoma Burkitt in predstavljajo nove spojine vodnice ,za razvoj novih kemoterapevtikov.
		<i>ANG</i> Serine proteases have proven to be promising pharmacological targets in contemporary drug discovery for cancer treatment. Since azaphenylalanine-based compounds manifest cytotoxic activity, we have selected serine protease inhibitors designed and synthesized in-house with large hydrophobic naphthalene moiety for screening. The cytotoxic potential of screened molecules was correlated to modifications of R1 residues. The most cytotoxic were compounds with greater basicity; amidinopiperidines, piperidines and benzamidines. Amidinopiperidine-based compounds exert cytotoxicity in low mM range, with IC50 18 mM and 22 mM for inhibitors 15 and 16 respectively. These compounds exhibited selective cytotoxicity towards the Burkitt's lymphoma cells Ramos and Daudi, and proved nontoxic to PMBC, Jurkat and U937. They induce caspase-dependent apoptotic cell death, as demonstrated by the use of a pan-caspase inhibitor, zVADfmk, which was able to rescue Ramos cells from compound(s)-induced apoptosis. We confirm a disruption of the pro-survival pathway in Burkitt's lymphoma through NFkB inhibition. The accumulation of phosphorylated precursor (p105) and inhibitory (IkB) molecules with no subsequent release of active NFkB implicated the involvement of proteasome. Indeed, we show that the amidinopiperidine-

		based compounds inhibit all three proteolytical activities of the human 20S proteasome, with the most prominent effect being on the trypsin-like activity. Consistently, treatment of Ramos cells with these compounds led to an increase in ubiquitinated proteins. The amidinopiperidine-based serine protease inhibitors presented are, as selective inducers of apoptosis in Burkitt's lymphoma cells, promising leads for the development of novel chemotherapeutics.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2012; Vol. 7, no. 7; art. no. e41961 (12 str.); Impact Factor: 3.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Gobec Martina, Obreza Aleš, Prijatelj Matevž, Brus Boris, Gobec Stanislav, Mlinarič-Raščan Irena
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1268396 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Primerjava transendokardialne in intrakoronarne presaditve krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z neishemično kardiomiopatijo</p> <p><i>ANG</i> Comparison of transendocardial and intracoronary CD34+ cell transplantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Ozadje: v odprti randomizirani raziskavi smo primerjali transendokardialno in intrakoronarno presaditev krvotvornih matičnih celic pri bolnikih z neishemično kardiomiopatijo.</p> <p>Metode, rezultati: Od skupno 40 bolnikov smo po randomizaciji pri 20 načrtovali intrakoronarno IC), pri 20 pa transendokardialno (TE) presaditev krvotvornih matičnih celic. Bolniki v obeh skupinah so prejeli filgrastim za stimulacijo kostnega mozga, CD34+ celice smo nabrali z aferezo in jih označili z 99mTc za nuklearnomedicinsko tomografsko slikanje. V IC skupini smo celice vbrizgali intrakoronarno v koronarno arterijo, ki je prehranjevala segmente srca, ki so bili po predhodno opravljenem scintigrafskem slikanju ocenjeni kot viabilni, vendar disfunkcionalni. V TE skupini smo viabilne, vendar disfunkcionalne segmente pred vbrizganjem matičnih celic poiskali z elektroanatomskim mapiranjem levega ventrikla. Enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (SPECT) smo opravili eno uro in 18 ur po posegu za oceno zadrževanja in razporeditve presajenih matičnih celic v srčni mišici.</p> <p>Izhodiščno se obe skupini nista razlikovali po starosti, spolu, iztisnem deležu levega ventrikla, ali nivoju pro-BNP. Število presajenih matičnih celic je bilo primerljivo v obeh skupinah (105±31×106 v TE skupini, 103±27×106 v IC skupini, P=0.62). Po posegu smo v TE skupini ugotavljali višje zadrževanje matičnih celic v srčni mišici (19.2±4.8%) v primerjavi z IC skupino (4.4±1.2%, P&lt;0.01). Po 6 mesecih smo v TE skupini ugotavljali višji porast iztisnega deleža kot v IC skupini (+8.1±4.3% proti +4.2±2.3%, P=0.03). Primerljivo so bili rezultati v TE skupini boljši tudi pri 6-munutnem testu hoje (+125±33 m v TE skupini proti +86±13 m v IC skupini, P=0.03) in pri nivoju pro-BNP (-628±211 v TE skupini proti -315±133 pg/mL v IC skupini, P=0.04).</p> <p>Zaključek: Pri bolnikih z dilatativno kardiomiopatijo je transendokardialna presaditev matičnih celic povezana z višjim zadrževanjem matičnih celic v srčni mišici po presaditvi in z večjim porastom oz. izboljšanjem funkcije levega ventrikla, izboljšanjem telesne zmogljivosti ter znižanjem nivoja pro-BNP v primerjavi z intrakoronarno presaditvijo.</p> <p>BACKGROUND:</p> <p>In an open-label blinded study, we compared intracoronary and transendocardial CD34(+) cell transplantation in patients with nonischemic</p>

		<p>dilated cardiomyopathy. METHODS AND RESULTS:</p> <p>Of the 40 patients with dilated cardiomyopathy, 20 were randomized to receive intracoronary injection and 20 received transendocardial CD34(+) cell delivery. In both groups, CD34(+) cells were mobilized by filgrastim, collected via apheresis, and labeled with technetium-99m radioisotope for single-photon emission computed tomographic imaging. In the intracoronary group, cells were injected intracoronarily in the artery supplying segments of greater perfusion defect on myocardial perfusion scintigraphy. In the transendocardial group, electroanatomic mapping was used to identify viable but dysfunctional myocardium, and transendocardial cell injections were performed. Nuclear single-photon emission computed tomographic imaging for quantification of myocardial retention was performed 18 hours thereafter. At baseline, groups did not differ in age, sex, left ventricular ejection fraction, or N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. The number of CD34(+) cells was also comparable (<math>105 \pm 31 \times 10^6</math>) in the transendocardial group versus <math>103 \pm 27 \times 10^6</math> in the intracoronary group, <math>P=0.62</math>). At 18 hours after procedure, myocardial retention was higher in the transendocardial group (<math>19.2 \pm 4.8\%</math>) than in the intracoronary group (<math>4.4 \pm 1.2\%</math>, <math>P&lt;0.01</math>). At 6 months, left ventricular ejection fraction improved more in the transendocardial group (<math>+8.1 \pm 4.3\%</math>) than in the intracoronary group (<math>+4.2 \pm 2.3\%</math>, <math>P=0.03</math>). The same pattern was observed for the 6-minute walk test distance (<math>+125 \pm 33</math> m in the transendocardial group versus <math>+86 \pm 13</math> m in the intracoronary group, <math>P=0.03</math>) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (<math>-628 \pm 211</math> versus <math>-315 \pm 133</math> pg/mL, <math>P=0.04</math>).</p> <p>CONCLUSIONS:</p> <p>In patients with dilated cardiomyopathy, transendocardial CD34(+) cell transplantation is associated with higher myocardial retention rates and greater improvement in ventricular function, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and exercise capacity compared with intracoronary route.</p> <p>CLINICAL TRIAL REGISTRATION URL:</p> <p><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>. Unique identifier: NCT01350310.</p> <p>KEYWORDS:</p> <p>cardiomyopathy, dilated, heart failure, stem cells</p>
	Objavljeno v	American Heart Association, etc.; Circulation; 2013; Vol. 128, iss. 11, suppl. 1; str. S42-S49; Impact Factor: 14.948; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.039; A': 1; A': 1; WoS: DQ, ZD; Avtorji / Authors: Vrtovec Bojan, Poglajen Gregor, Ležaič Luka, Sever Matjaž, Sočan Aljaž, Domanovič Dragoslav, Černelč Peter, Torre-Amione Guillermo, Haddad F., Wu Joseph C.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1796524 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> PET/CT z 18F-fluoroholinom v lokalizaciji prekomerno delujočega tkiva obščitnic: pilotska raziskava</p> <p><i>ANG</i> [<sup>sup</sup>18F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study</p>
		Namen raziskave: primarni hiperparatiroidizem je pogosto obolenje žlez z notranjim izločanjem, pri katerem diagnozo postavimo laboratorijsko (biokemično) in ga običajno zdravimo s kirurškim posegom. Nujen predpogoj za izvedbo minimalno invazivnega kirurškega posega, ki

Opis	SLO	<p>zmanjšuje obolenost ob posegu in končno stroške, je natančna lokalizacija prekomerno delujoče(ih) žlez(e). Naš namen je bil oceniti uporabnost PET/CT z 18F-fluoroholinom v predoperativni lokalizaciji prekomerno delujočega tkiva obščitnic.</p> <p>Metode: PET/CT z 18 F-fluoroholinom in običajne nuklearnomedicinske preiskave za lokalizacijo prekomerno delujočega tkiva obščitnic (SPECT/CT z 99mTC-sestaMIBI, dvofazni scintigram z 99mTc-sestamibi, odštevni scintigram z 99mTc-sestamibi in pertehnetatom /TcO4-/) smo izvedli pri 24 bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom. Rezultate slikovnih preiskav smo primerjali s histologijo kot zlatim standardom in s postoperativnimi laboratorijskimi vrednostmi kalcija (Ca<sup>2+</sup>) in intaktnega parathormona (iPTH).</p> <p>Rezultati: Senzitivnost in specifičnost PET/CT z 18F-fluoroholinom je znašala 92% in 100%, v primerjavi z 49% in 100%, 46% in 100% ter 44% in 100% pri SPECT/CT z 99mTC-sestaMIBI, odštevni scintigramu z 99mTc-sestamibi/TcO<sub>4</sub>- ter dvofaznem scintigramu z 99mTc-sestamibi. Senzitivnost in specifičnost združenih rezultatov konvencionalnih nuklearnomedicinskih preiskav je znašala 64% in 100%. Boljša senzitivnost PET/CT z 18F-fluoroholinom je bila najbolj izrazita v podskupini bolnikov z več prekomerno delujočih žlez in pri hiperplaziji žlez.</p> <p>Zaključek: PET/CT z 18F-fluoroholinom je obetajoča, učinkovita metoda za lokalizacijo prekomerno delujočega tkiva obščitnic.</p>
	ANG	<p>Purpose</p> <p>Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder which is diagnosed biochemically and for which therapy is surgical. A prerequisite for minimally invasive surgery, which minimizes morbidity and cost, is accurate localization of the involved gland(s). The aim of this study was to evaluate the usefulness of 18F-fluorocholine PET/CT for preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid tissue.</p> <p>Methods</p> <p>18F-Fluorocholine PET/CT and conventional parathyroid scintigraphic imaging consisting of 99mTc-sestaMIBI SPECT/CT, 99mTc-sestaMIBI dual-phase imaging and 99mTc-sestaMIBI/pertechnetate subtraction imaging were performed in 24 patients. The diagnostic performance of the imaging methods was compared against histology as the gold standard and postoperative serum Ca<sup>2+</sup> and iPTH values.</p> <p>Results</p> <p>The sensitivity and specificity of 18F-fluorocholine PET/CT were 92 % and 100 %, respectively, in contrast to 49 % and 100 %, 46 % and 100 %, and 44 % and 100 % for 99mTc-sestaMIBI SPECT/CT, 99mTc-sestaMIBI dual-phase imaging and 99mTc-sestaMIBI/pertechnetate subtraction imaging, respectively. Combined conventional scintigraphic imaging had a sensitivity and specificity of 64 % and 100 %, respectively. The performance of 18F-fluorocholine PET/CT was superior particularly in patients with multiple lesions or hyperplasia.</p> <p>Conclusion</p> <p>18F-Fluorocholine PET/CT appears to be a promising, effective imaging method for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue.</p>

Objavljeno v	Springer; European journal of nuclear medicine and molecular imaging; 2014; Vol. 41, iss. 11; str. 2083-2089; Impact Factor: 5.217; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.122; A': 1; WoS: VY; Avtorji / Authors: Ležaič Luka, Rep Sebastijan, Jensterle Sever Mojca, Kocjan Tomaž, Hočevnar Marko, Fettich Jurij
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

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

Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID	3358321	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Evropsko podiplomsko izobraževanje iz radiofarmacije, 5. - 16. september 2011 in 26.8. - 6.9.2013, Ljubljana, Slovenija
		<i>ANG</i>	Postgraduate European Radiopharmacy Course, september 5th - 16th, 2011 and August 26th-September 6th, 2013, Ljubljana, Slovenia
	Opis	<i>SLO</i>	Fakulteta za farmacijo je v sodelovanju s Klinikom za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Federalno švicarsko univerzo ETH Zurich v letih 2011 in 2013 organizirala dvotedensko Evropsko podiplomsko izobraževanje iz radiofarmacije (PERC). Izobraževanje je poteklo na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani. Izobraževanja se je udeležilo 29 oziroma 30 slušateljev iz Avstrije, BiH, Danske, Finske, Francije, Grčije, Italije, Indije, Kande, Madžarske, Nemčije, Nizozemske, Norveške, Poljske, Portugalske, Rusije, Savdske arabije, Srbije, Španije, Švice, Tajske, Turčije in Velike Britanije. Evropsko podiplomsko izobraževanje je del evropske sheme podiplomskega izobraževanja na področju radiofarmacije in sicer eden od treh teoretičnih sklopov, potrebnih za pridobitev evropske specializacije iz radiofarmacije ( <a href="http://www.eanm.org/education_esnm/additional_activities/radiopharmacy_navId=296&amp;PHPSESSID=01050s9v21cd9mm54hiucs55e4">http://www.eanm.org/education_esnm/additional_activities/radiopharmacy_navId=296&amp;PHPSESSID=01050s9v21cd9mm54hiucs55e4</a> ). Namenjeno je farmacevtom, kemikom in biokemikom z (najmanj) zaključenim magisterijem iz omenjenih področij. Izobraževanje poteka pod pokroviteljstvom Evropskega združenja za nuklearno medicino (EANM) v angleškem jeziku. Vključuje tri teoretične sklope (Blok 1-3), ki potekajo v različnih evropskih državah in sicer. V prvem sklopu predavanj (Blok 1), ki za vse slušatelje poteka le v Ljubljani, se slušatelji seznanijo s temeljnimi področji farmacije: zakonodajo, načrtovanjem in izdelavo in analizo različnih farmacevtskih oblik, dobrimi praksami pri izdelavi zdravil, stabilnostjo zdravil, farmakokinetiko, biofarmacijo, mikrobiologijo, zagotavljanjem kakovost s posebnim poudarkom na dobrih praksah, zagotavljanju kakovosti parenteralnih raztopin in kliničnih preizkušanjih.
		<i>ANG</i>	Faculty of Pharmacy in cooperation with Department for Nuclear Medicine, University Medical Centre Ljubljana and Federal Swiss university ETH Zurich organized two-weeks Postgraduate European Radiopharmacy Course (PERC) in 2011 and 2013. The courses were organized at Faculty of Pharmacy in Ljubljana. All together 29 and 30 students from Austria, Bosnia and Herzegovina, Denmark, Finland, France, Greece, Italy, India, Canada, Hungary, Germany, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, Serbia, Spain, Switzerland, Thailand, Turkey and UK attended the courses. PERC is part of the European scheme of postgraduate specialisation certificate in radiopharmacy as one of the three theoretical blocks. The Education was established by Radiopharmacy Committee, European Association of Nuclear Medicine (EANM). Pharmacists, Chemists and biochemists with (minimal) Masters Degree can attend the education in English language. Theoretical blocks are organized in different european countries. Block 1, organized in Ljubljana is the only one in Europe

		( <a href="http://www.eanm.org/education_esnm/additional_activities/radiopharmacy_navId=296&amp;PHPSESSID=01050s9v21cd9mm54hiucs55e4">http://www.eanm.org/education_esnm/additional_activities/radiopharmacy_navId=296&amp;PHPSESSID=01050s9v21cd9mm54hiucs55e4</a> ) Block 1 Postgraduate European Radiopharmaceutical Chemistry/Radiopharmacy Course (PERC) in Ljubljana is an intensive two-week theoretical course with practical aspects. It introduces fundamentals in drug development, formulation, evaluation, including biopharmaceutical aspects and European legislation. Special emphasis is laid on good practices and quality assurance of parenterals and clinical trials.	
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2011; Avtorji / Authors: Stopar Tanja, Mlinarič-Raščan Irena, Štrukelj Borut, Krošelj Marko, Kolenc-Peiti Petra, Sočan Aljaž, Prijatelj Matevž, Gobec Martina, Sosič Izidor		
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		
2.	COBISS ID	3220081	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Biološka zdravila	
	ANG	Biologic drugs	
Opis	SLO	<p>Ozaveščanje javnosti o principih uporabe bioloških tarčnih zdravil, ki delujejo usmerjeno na določen tip rakaste celice je izrednega pomena, saj s tem pripomoremo k razumevanju uporabe pri ciljani skupini pacientov in nenazadnje k zaupanju javnosti in pacientov do zdravnikov in farmacevtov, ki načrtujejo in izvajajo terapijo. Sodobna farmakoterapija zahteva aktivno participacijo pacientov, razumevanje načina delovanja zdravil, razumevanje genetskih diagnostičnih testov in na tem temelječega izbora zdravil.</p> <p>Z javnim nastopanjem krepimo zavest posameznika o razumevanju specifičnosti bolezni in uporabi bioloških zdravil. Članica projektne skupine je doprinesla k razvoju radiofarmaka, ki bo omogočal odkrivanje malignih limfomov, s prisotnostjo antigena CD20. Razvita metodologija je omogočila izdelavo reduciranega rituksimaba, primerne za sprotno označevanje z dodatkom prostega (99mTc) pertehnetata, kot to zahteva klinična praksa. Dokazali smo da je radiofarmak 99mTc-rituksimab primeren za uporabo kot radiodiagnostik za zgodnje odkrivanje, ugotavljanje razširjenosti, remisije, metastaziranja in ponavljanja ne Hodkinovega limfoma.</p>	
	ANG	<p>Public awareness of the principles of the use of biological targeted drugs that act directed at a type of cancer cells is of paramount importance, as this contributes to the understanding of the use in targeted patient population. Hence, it contributes to appreciation of the public and patients towards often hard-to-accept therapeutic decisions of physicians and pharmacist. Modern pharmacotherapy requires the active participation of patients, who need to understand the mode of drug action, the basis for genetic diagnostic testing and consequent choice of drugs. Communication with the public strengthen individual awareness about the specificities of disease and use of targeted drugs.</p> <p>The project member have contributed to the development of an imaging agent for detection of CD-20 positive lymphoma. Developed methodology has enabled a production of stable photoreduced rituximab which can be stored for longer period of time allowing clinical usage and immediate radiolabelling with (99mTc) pertechnetate, prior to application into patient. We have confirmed that radiopharmaceutical is suitable for imaging agent for early detection, staging, subsequent remission assessment and monitoring for metastatic spread and tumour recurrence of non Hodkin Lymphoma.</p>	
Šifra	F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
Objavljeno v	Radiotelevizija Slovenija; 2012; 25 minut; Avtorji / Authors: Štrukelj Borut, Mlinarič-Raščan Irena, Stamboldžioski Katja		

	Tipologija	3.11 Radijski ali TV dogodek	
3.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Evropsko združenje za nuklearno medicino (EANM) - članstvo v izvršnem odboru
		ANG	European association of nuclear medicine (EANM), Executive Committee member
	Opis	SLO	Dr. Jure Fettich - član izvršnega odbora, blagajnik.
		ANG	Dr. Jure Fettich - Executive Committee member, treasurer
	Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v	<a href="http://www.eanm.org/">http://www.eanm.org/</a>	
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		
4.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Evropsko združenje za nuklearno medicino (EANM) - članstvo v odbori za radiofarmacijo
		ANG	European association of nuclear medicine (EANM), Radiopharmacy Committee Member
	Opis	SLO	Dr. Petra Kolenc Peitl, članica odbora za radiofarmacijo, sekretarka.
		ANG	Dr. Petra Kolenc Peitl, Radiopharmacy Committee Member, secretary.
	Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v	<a href="http://www.eanm.org/">http://www.eanm.org/</a>	
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Članstvo raziskovalcev projekta v uredniških odborih znanstvenih časopisov.
		ANG	Editorial board memberships
	Opis	SLO	Dr. Jure Fettich - član uredniških odborov znanstvenih revij: Nuclear Medicine Communications, World Journal of Nuclear Medicine, European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging. Dr. Luka Ležaić - član uredniškega odbora znanstvene revije Journal of Molecular Imaging & Dynamics
		ANG	Dr. Jure Fettich - editorial board member of: Nuclear Medicine Communications, World Journal of Nuclear Medicine, European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging. Dr. Luka Ležaić - editorial board member of Journal of Molecular Imaging & Dynamics
	Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	<a href="http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/pages/editorialboard.aspx">http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/pages/editorialboard.aspx</a> <a href="http://omicsonline.org/editorialboard-molecular-imaging-dynamics-open-access.php">http://omicsonline.org/editorialboard-molecular-imaging-dynamics-open-access.php</a> <a href="http://www.wjnm.org/editorialboard.asp">http://www.wjnm.org/editorialboard.asp</a> <a href="http://www.springer.com/medicine/nuclear+medicine/journal/259?detailsPage=editorialBoard">http://www.springer.com/medicine/nuclear+medicine/journal/259?detailsPage=editorialBoard</a>	
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		

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

--

**9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>8</sup>****9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>**

SLO

1. Izboljšano razumevanje vpliva skupne mase analoga oktreetida na kopičenje radiooznačenega analoga oktreetida na somatostatinske receptorje in vitro
2. Izboljšano razumevanje vpliva internalizacije somatostatinskih receptorjev na število receptorskih mest na celični membrani in vitro
3. Izboljšano razumevanje vpliva skupne mase analogov oktreetida na in vivo kopičenje radiooznačenega analoga oktreetida pri pacientih z nevroendokrinimi tumorji
4. Izboljšana diagnostična vrednost scintigrafije somatostatinskih receptorjev in izboljššan algoritem ciljane molekularne radionuklidne terapije NET.

ANG

1. Better understanding of influence of total peptide mass on binding of radiolabelled octreotide analogs on somatostatin receptors in vitro
2. Better understanding of influence of internalization of somatostatin receptors on number of binding sites on cell membrane in vitro
3. Better understanding of influence of total peptide mass on accumulation of radiolabelled octreotide analogs in vivo
4. Improved diagnostic value of somatostatin receptor scintigraphy and improved algorithm for PRRT.

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

SLO

Kot v 9.1 in dodatno:

1. Nove terapevtske in diagnostične možnosti pacientov z nevroendokrinimi tumorji
2. Individualen pristop k obravnavi bolnikov z nevroendokrinimi tumorji
3. Optimizacija (zmanjšani) stroškov zdravljenja pacientov z nevroendokrinimi tumorji z optimalno uporabo bioloških zdravil

ANG

As in 9.1 and additionally:

1. New therapeutic and diagnostic modalities for patients with neuroendocrine tumours
2. Individualisation of managements of patients with neuroendocrine tumours
3. Optimisation of expenses for therapy of neuroendocrine patients by means of optimal use of biological medicines.

**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>Sposobnost 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 upravljavskih 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 upravljavskih 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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<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="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="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="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>					
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"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**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:*

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Jurij Fettich

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ŽIG**

Kraj in datum:

Ljubljana

16.3.2015

**Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/184**

<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

7E-A6-86-02-2F-10-7D-67-A4-3C-33-D9-F1-D2-E8-AF-AE-C6-E9-33