

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/49

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-0200
Naslov projekta	Sinteza novih rutenijevih spojin in njihova možna uporaba pri tumorski elektrokemoterapiji
Vodja projekta	11053 Iztok Turel
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.650
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.01
Naziv	Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Vsebina projekta je bila sestavljena iz treh sklopov z jasno določenimi nalogami in cilji. Najprej smo želeli sintetizirati nove rutenijeve komplekse in jih okarakterizirati z različnimi fizikalno-kemijskimi metodami. Naslednji cilj tega projekta je bil določiti učinek elektrokemoterapije z različnimi rutenijevimi spojinami na različne celične linije in vitro in poiskati spojino z najboljšimi lastnostmi za in vivo teste. Pri slednjih smo želeli preveriti hipotezo ali elektroporacija lahko poveča protitumorsko učinkovitost rutenijevih spojin, zato smo želeli elektrokemoterapijo testirati tudi na različnih mišjih tumorskih modelih in vivo. Sledi opis ključnih ugotovitev, znanstvenih spoznanj in rezultatov raziskovalnega projekta po posameznih letih.

V prvem letu smo sintetizirali več novih rutenijevih koordinacijskih spojin. Pri tem smo uporabljali naslednje ligande: N, N aromate (fenantrolini, biperidini), purini, triazoli in kinoloni. Od rutenijevih prekurzorjev pa smo uporabili rutenijeve(III) oktaedrične komplekse kot [(DMSO)₂H][trans-RuCl₄(DMSO-S)₂] (DMSO = dimetil sulfoksid), trans-[RuCl₂(DMSO-S)₄] in cis-[RuCl₂(DMSO-S)₄]. Določili smo kristalne strukture in fizikalno-kemijske lastnosti novo definiranih produktov. Del rezultatov smo objavili v članku, ki smo ga pripravili v sodelovanju z laboratorijem prof. E. Alessia (Univerza v Trstu). V članku opisujemo rutenijev kompleks s protivirusnim purinskim ligandom acyclovirjem (vsi natančnejši bibliografski podatki o objavljenih člankih so zbrani v točki 6. tega poročila).

Naredili smo vrsto preliminarne elektroporacijskih eksperimentov in vitro. V prvi vrsti smo izvajali poskuse s spojinama KP1019 in KP1339, ki sta bili izolirani v laboratorijih našega projektnega partnerja Prof. B. K. Kepplerja (Univerza na Dunaju). Za določanje vpliva elektroporacije na citotoksičnost rutenijevih kompleksov KP 1019 in KP 1339 in vitro smo uporabili CHO celice (Chinese Hamster Ovary Cells). Po prvih poskusih, kjer je bila opažena hidroliza rutenijevih spojin v izbranem mediju, smo protokol optimizirali z izbiro ustreznjega medija. V ta namen smo preizkusili vpliv različnih medijev na viabilnost celic, na viabilnost elektroporiranih celic in na viabilnost celic izpostavljenih KP1019. Na podlagi rezultatov smo izbrali 0,9 % NaCl kot najustreznejši medij za pripravo raztopin KP1019 oz. KP1339 in za pripravo celične suspenzije. Parametre elektroporacije smo izbrali na podlagi dosedanjih izkušenj in rezultatov iz literature. Namen eksperimenta je bil določiti citotoksični vpliv KP1019 oz. KP1339 v odvisnosti od trajanja izpostavljenosti celic (15 min, 60 min) različno koncentriranim raztopinam KP1019 oz. KP1339 (0 – 200 μM). Vpliv elektroporacije smo opazovali z merjenjem viabilnosti celic elektroporiranih po 15 minutni inkubaciji celic v različno koncentriranih raztopinah KP1019 oz. KP1339.

Celično viabilnost smo merili 48 ur po poskusu s testom za določanje viabilnosti MTT. Na podlagi rezultatov vsaj trikrat ponovljenih poskusov smo ugotovili, da elektroporacija pri ustreznih koncentracijah KP1019 poveča citotoksičnost KP1019, medtem ko je vpliv elektroporacije na citotoksičnost KP1339 pri vseh koncentracijah zanemarljiv.

V drugem letu smo nadaljevali z delom, ki je bilo začeto prvo leto. V projektni dokumentaciji smo za leto 2009 predvideli sinteze novih rutenijevih koordinacijskih spojin in določitve kristalnih struktur ter fizikalno-kemijskih lastnosti novih definiranih produktov. Planirali smo tudi izvedbo elektroporacijskih eksperimentov z novimi rutenijevimi kompleksi in vitro in preliminarne eksperimente z elektrokemoterapijo in vivo. Ugotovimo lahko, da so bili plani v

celoti izpolnjeni, kar sledi iz spodnjega opisa.

Tudi v drugem letu smo v kemijskem delu projekta sintetizirali več novih rutenijevih koordinacijskih spojin. Pri tem smo uporabljali naslednje ligande: histamin, triazole, nikotin, kinolone. Od rutenijevih prekurzorjev pa smo uporabili rutenijeve(III) oktaedrične komplekse kot $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO-S})_2]$ (DMSO = dimetil sulfoksid), $\text{trans-RuCl}_2(\text{DMSO-S})_4$, $\text{cis-RuCl}_2(\text{DMSO-S})_4$ in pa tudi rutenijeve(II) organokovinske komplekse. V primeru vseh naštetih ligandov smo uspeli pripraviti spojine v kristalinični obliki in jih okarakterizirali tudi z drugimi metodami. Pripravili smo tudi članek, ki je bil sprejet v objavo v reviji *Bioinorganic Chemistry and Applications* in opisuje dva rutenijeva kompleksa s histaminom. Spojini sta analoga spojine NAMI-A, ki je že v fazi kliničnih preizkusov (glavna razlika je ligand, ki je v primeru NAMI-A imidazol, v našem primeru pa histamin). Naredili smo še več preliminarne reakcij z derivati zgoraj omenjenih ligandov. Pri sintetskem delu in nadaljnji fizikalno-kemijski karakterizaciji smo tesno sodelovali s tujimi projektnimi partnerji (Prof. E. Alessio (Trst); prof. B.K. Keppler (Dunaj)). Pri elektroporacijskih eksperimentih smo najprej dokončali študijo (in vitro in in vivo testi) s spojino KP1339, ki je bila izolirana v laboratorijih našega projektnega partnerja Prof. B. K. Kepplerja (Univerza na Dunaju). Rezultati te študije so bili sprejeti v objavo v reviji *Anticancer Research*. Rezultati so pokazali, da elektroporacija ne poveča citotoksičnega učinka KP1339 in vitro, čeprav značilno poveča protitumorski učinek in vivo. Protitumorski učinek KP1339 je verjetno posledica neposrednega citotoksičnega učinka KP1339 in antivaskularnega učinka, ki ga povzroči elektroporacija.

V drugem letu smo preučevali tudi kakšen je vpliv uporabe različnih medijev (različni pufri, fiziološka raztopina) na elektroporacijo celic in vitro. Ugotovili smo namreč, da je vpliv medija velik in želeli smo določiti optimalne pogoje za meritve, ki bi omogočale bolj zanesljiv izbor spojin primernih za in vivo teste. Nadaljevali smo s testiranjem citotoksičnosti spojin in vitro. V teste smo vključili nekatere zgoraj omenjene nove rutenijeve spojine, prekurzorje in tudi referenčne spojine. Poleg tega smo v skladu s programom dela opravili tudi preliminarne teste adhezije, migracije in invazije za rutenijevo spojino KP 418 (izdelano v laboratoriju Prof. B. K. Kepplerja, Univerza na Dunaju) na celični liniji B16F1.

V letu 2010 (tretjem letu projekta) smo nadaljevali z delom, ki smo ga začeli v letu 2009. V projektni dokumentaciji smo za leto 2010 predvideli poskuse izolacije makromolekularnih rutenijevih kompleksov. Pričakovali smo, da priprava kristalov ne bo enostavna, kar se je tudi potrdilo. Ni nam uspelo izolirati kristalov, smo pa zato z drugimi metodami uspešno preučili interakcije rutenijevih spojin z biološkimi makromolekulami, ki so prisotne v celicah (predvsem z nekaterimi proteini in DNA). Nadaljevali smo tudi s sintezami novih rutenijevih koordinacijskih spojin in njihovo karakterizacijo. Planirali in izvršili smo tudi elektroporacijske eksperimente z novimi rutenijevimi kompleksi in vitro. Glede na to, da smo eksperimente z elektrokemoterapijo in vivo uspešno opravili že lani, nove celotne in vivo študije nismo planirali, seveda pa to ostaja želja za prihodnost. Ugotovimo lahko, da so bili plani v celoti izpolnjeni, kar sledi iz spodnjega, podrobnejšega opisa.

Rezultate našega dela z rutenijevimi-triazolskimi kompleksi smo objavili v ugledni reviji *Dalton Transactions*. Pripravili in strukturno smo okarakterizirali štiri nove Ru(II) komplekse, v katerih se triazol dvovezno veže preko piridilskega dušikovega atoma in triazolskega N2 atoma. Izbrane spojine smo testirali v in vitro testih citotoksične aktivnosti na dveh humanih rakavih celičnih linijah. Odkrili smo, da je

ena spojina napram humani karcinomski celični liniji (A-549) bolj citotoksična od cisplatine, kar je nedvomno zelo zanimiv rezultat.

Izolirali smo organokovinski rutenijev kompleks s kinolonsko protibakterijsko spojino ofloxacinom ter ga fizikalno-kemijsko okarakterizirali. V tem kompleksu z obliko pianističnega stolčka je kinolon bidentatno koordiniran na kovino preko obročnega karbonilnega in enega od karboksilnih kisikovih atomov. Interakcije kompleksa z DNA smo preučevali s spektroskopskimi metodami (UV-VIS, fluorescenca, CD) in AFM mikroskopijo. Izvedeni so bili tudi preliminarni biološki testi, rezultati pa so bili objavljeni v prestižni reviji *Inorganic Chemistry*. Nadaljevali smo z delom v teh sistemih in uspešno pripravili še sorodna kompleksa s kinolonoma nalidiksinsko kislino in cinoksacinom. Še posebej nas je zanimala hidroliza teh spojin, ki smo jo temeljito preučili, nato pa smo študirali še interakcije tovrstnih spojin s humanim serumskim albuminom in gvanozin monofosfatom (5'-GMP). Ugotovili smo, da spojine interagirajo tako s proteini kot tudi z 5'-GMP (slednje je dodatna potrditev za interakcijo z DNA). In vitro test citotoksičnosti (napram CH1 ovarijskim rakavim celicam) je pokazal zmerno aktivnost rutenijevega kompleksa z ofloxacinom, medtem ko ostala dva kompleksa nista bila aktivna. Rezultati te študije so v tisku v ugledni reviji *Organometallics* ([dx.doi.org/10.1021/om101180c](https://doi.org/10.1021/om101180c)).

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Menimo, da je vsak posamezni sklop, ki je sestavljal ta projekt, prispeval pričakovane rezultate, s katerimi so bile naše znanstvene hipoteze potrjene, kar je podrobneje razloženo v nadaljevanju.

Pri sintetskem delu se je izkazalo, da izbrani rutenijevi prekursorji v glavnem reagirajo z uporabljenimi ligandi. Pripravili smo vrsto novih spojin in jih fizikalno-kemijsko okarakterizirali. Ena glavnih nalog je bila tudi določitev kristalnih struktur novih spojin in koordinacijskih lastnosti ligandov, kar nam je v večini primerov uspelo. V rutenijevem kompleksu s protivirusnim ligandom acyclovirjem sicer ni prišlo do koordinacije gvaninskega derivata na kovinski center, kar pa ni presenetljivo, saj so rutenijevi nitrozilni kompleksi precej stabilne spojine. Pri dušik vsebujočih ligandih smo opazili bodisi monodentatno ali pa bidentatno koordinacijo na kovinski center. Pri histaminu smo določili enovezno koordinacijo preko N1 dušikovega atoma imidazola, pri triazolu pa dvovezno vezavo preko piridilskega dušikovega atoma in triazolskega N2 atoma. Pri kinolonih (ki sicer vsebujejo več različnih heteroatomov) pa se je za preferenčno izkazala kelatna vezava na kisikova atoma. Pomembno je tudi, da smo uspeli pripraviti komplekse, ki so dovolj topni v vodnih raztopinah. Pogosto je pri kovinskih kompleksih to velika omejitev za izvedbo bioloških testov.

Uspešno smo tudi preučevali interakcije rutenijevih spojin z nekaterimi biološko pomembnimi molekulami. Pred temi testi smo se ukvarjali s hidrolizo rutenijevih spojin, ki se običajno odvije še pred to interakcijo. Interakcije kompleksov z DNA smo študirali s spektroskopskimi metodami (UV-VIS, fluorescenca, CD) in AFM mikroskopijo. Poleg tega smo študirali še interakcije tovrstnih spojin s humanim serumskim albuminom. Ugotovili smo, da spojine interagirajo tako s proteini kot tudi z DNA.

Pri elektroporacijskih poskusih je bilo potrebno najprej določiti pogoje pri katerih s temi tehnikami lahko pridobimo ponovljive in verodostojne rezultate. Preliminarni in vitro elektroporacijski poskusi pri izbranih pogojih pa so dokazali, da so uporabljene rutenijeve koordinacijske spojine primerne za nadaljnje raziskave (podrobnejše in vitro, in in vivo teste).

Z izvedenimi elektroporacijskimi poskusi pri spojinu KP1339 smo dodobra

realizirali enega od najpomembnejših ciljev tega projekta. S to spojino, ki je že v fazi kliničnih raziskav smo uspeli izpeljati tako in vitro kot tudi in vivo poskuse, s katerimi smo ugotavljali kako elektroporacija vpliva na njeno citotoksičnost in protitumorski učinek. V literaturi take študije z rutenijevimi spojinami do sedaj še ni bilo.

V zadnjem letu smo se posvetili biološkemu testiranju novo sintetiziranih rutenijevih spojin. Po optimiziranem protokolu smo določali citotoksičnost spojin v kombinaciji z elektroporacijo in vitro. Izmed testiranih spojin je bila za najbolj perspektivno izbrana spojina KP418, s katero bi v prihodnje želeli razširiti biološke poskuse in vitro in in vivo.

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

Sprememb ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Sinteza in karakterizacija rutenijevega kompleksa ter študij njegovih interakcij z DNA.
		ANG	Synthesis and characterization of ruthenium complex and study of its interactions with DNA.
	Opis	SLO	Izolirali smo organokovinski rutenijev kompleks s kinolonsko protibakterijsko spojino ofloxacinom ter določili njegovo kristalno strukturo. V tem kompleksu z obliko pianističnega stolčka je kinolon bidentatno koordiniran na kovino preko obročnega karbonilnega in enega od karboksilnih kisikovih atomov. Interakcije kompleksa z DNA smo študirali s spektroskopskimi metodami (UV-VIS, fluorescenca, CD) in AFM mikroskopijo. Izvedeni so bili tudi preliminarni biološki testi.
		ANG	Organometallic ruthenium complex of quinolone antibacterial agent ofloxacin was isolated and its crystal structure was determined. In this »piano-stool« complex, quinolone is bidentately coordinated to the metal through the ring carbonyl and one of the carboxylic oxygen atoms. Interactions of the title complex with DNA were studied by spectroscopic methods (electronic, fluorescence, CD) and atomic force microscopy (AFM). Preliminary biological tests have also been performed.
	Objavljeno v		TUREL, I., KLJUN, J., PERDIH, F., MOROZOVA, E., BAKULEV, V., KASYANENKO, N., BYL, J. A. W., OSHEROFF, N. First ruthenium organometallic complex of antibacterial agent ofloxacin. Crystal structure and interactions with DNA. Inorg. chem., 2010, 49, 10750-10752; JCR IF 4.657.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		34623493
2.	Naslov	SLO	Rutenijevi kompleksi s triazolskim ligandom s potencialno protirakavo aktivnostjo.
		ANG	Ruthenium complexes with triazole ligand that exert potential anticancer activity.
	Opis	SLO	Triazolski ligand, ki je bil pripravljen s t.i. »click« reakcijo smo preizkusili kot kelatni ligand za pripravo Ru(II) kompleksov s potencialno protitumorsko aktivnostjo. Pripravili in strukturno smo okarakterizirali štiri nove Ru(II) komplekse. V vseh teh spojinah se triazol dvovezno veže preko piridilskega dušikovega atoma in triazolskega N2 atoma. Izbrane spojine smo testirali v in vitro testih citotoksične aktivnosti napram dvema humanima rakavima celičnima linijama. Odkrili smo, da je ena spojina napram humani karcinomski celični liniji (A-549) bolj citotoksična od cisplatine.
		ANG	The triazole ligand prepared by click chemistry was investigated as novel chelating ligand for Ru(II) complexes with potential antitumor activity. The preparation and structural characterization of four new Ru(II) complexes was performed. In all compounds triazole binds to ruthenium in a bidentate

			fashion through the pyridyl nitrogen atom and the triazole N2. Selected compounds were tested also in vitro for cytotoxic activity against two human cancer cell lines. It was found that one compound was more cytotoxic than cisplatin against human lung squamose carcinoma cell line (A-549).
	Objavljeno v		I. BRATSOS, D. URANKAR, E. ZANGRANDO, P. GENOVA-KALOU, J. KOŠMRLJ, E. ALESSIO, I. TUREL, Iztok, 1-(2-Picolyl)-substituted 1,2,3-triazole as novel chelating ligand for the preparation of ruthenium complexes with potential anticancer activity. Dalton trans.2010, str. 1-12; doi: 10.1039/c0dt01807d, JCR IF 4.081.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		34899461
3.	Naslov	SLO	Vpliv elektroporacije na citotoksičnost protirakave rutenijeve spojine.
		ANG	The influence of electroporation on cytotoxicity of anticancer ruthenium compound.
	Opis	SLO	V raziskavi smo testirali citotoksičnost rutenijeve protirakave spojine KP1339 v kombinaciji z elektroporacijo na celični liniji CHO in SA-1 in vitro ter na mišjem tumorskem modelu SA-1 in vivo. Rezultati naše raziskave kažejo, da elektroporacija ne poveča citotoksičnosti spojine KP1339 in vitro, statistično značilno pa poveča njen protitumorski učinek in vivo. Izmerjeni protitumorski učinek je rezultat same citotoksičnosti spojine KP1339 in žilno razdiralnega učinka elektroporacije.
		ANG	In our study, the ruthenium-based anticancer agent KP1339 was tested in combination with electroporation for its cytotoxic effect on CHO and SA-1 cell lines in vitro and on SA-1 murine tumour model in vivo. Our results show that electroporation does not potentiate the cytotoxicity of KP1339 in vitro, but significantly potentiates antitumour effectiveness in vivo. The observed antitumour effectiveness is the result of both the direct cytotoxicity of KP1339 and an antivascular effect of electroporation.
	Objavljeno v		R. HUDEJ, I. TUREL, M. KANDUSER, J. SCANCAR, S. KRANJC, G. SERSA, D. MIKLAVČIC, M. A. JAKUPEC, B. K. KEPPLER, M. CEMAZAR. The Influence of Electroporation on Cytotoxicity of Anticancer Ruthenium(III) Complex KP1339 In Vitro and In Vivo, Anticancer Research, 2010, 30, 2055-2064; IF 1.428.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		34301957
4.	Naslov	SLO	Priprava in karakterizacija rutenijevega(III) kompleksa s histaminom.
		ANG	Synthesis and characterization of novel ruthenium(III) complexes with histamine.
	Opis	SLO	Pripravili smo nova kompleksa rutenija(III) s histaminom [RuCl ₄ (dmso-S)(histaminH)]•H ₂ O (1a) in [RuCl ₄ (dmso-S)(histaminH)] (1b) ter jima določili kristalno strukturo. Strukturi sta podobni in na stranski verigi liganda vsebujeta protonirano aminske skupino, kar za tak preprost heterociklični derivat ni ravno običajno. Opravljeni so bili testi citotoksičnosti za spojino (1b) v kombinaciji z elektroporacijo, s čimer smo želeli določiti njen potencial za bodočo medicinsko uporabo pri zdravljenju raka.
		ANG	Novel ruthenium(III) complexes with histamine [RuCl ₄ (dmso-S)(histamineH)]•H ₂ O (1a) and [RuCl ₄ (dmso-S)(histamineH)] (1b) have been prepared and characterized by X-ray structure analysis. Their crystal structures are similar and show a protonated amino group on the side chain of the ligand which is not very common for a simple heterocyclic derivative such as histamine. Biological assays to test the cytotoxicity of the compound 1b combined with electroporation were performed to determine its potential for future medical applications in cancer treatment.
	Objavljeno v		J. KLJUN, S. PETRIČEK, D. ŽIGON, R. HUDEJ, D. MIKLAVČIČ, I. TUREL, Synthesis and characterization of novel ruthenium(III) complexes with histamine. Bioinorganic chemistry and applications., 2010, str. 1-6 (ID članka 183097); JCR IF 1.217.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		34117893
5.	Naslov	SLO	Kristalna struktura ionske spojine med protivirusnim acyclovirjem in kompleksnim rutenatom(II).

	ANG	Crystal structure of ionic compound between antiviral drug acyclovir and complex ruthenate(II).
Opis	SLO	Sintetizirali smo novo spojino, (acvH)[trans-RuCl ₄ (dmso-O)NO] (dmso-O je oznaka molekule dimetilsulfoksida koordiniranega preko kisikovega atoma), ki je nastala pri reakciji med protivirusnim zdravilom acyclovirjem (acv) in rutenijevim prekurzorjem ((dmso)2H)[trans-RuCl ₄ (dmso-O)NO]. Kristalna struktura je razkrila, da je spojina ionska in vsebuje na N(7) atomu protonirano molekulo acyclovirja (acvH), ki se ni koordinirala na kovinski center. V novi spojini je okrog rutenijevega(II) centra popačena oktaedrična razporeditev ligandov.
	ANG	Novel compound, (acvH)[trans-RuCl ₄ (dmso-O)NO] (dmso-O is dimethylsulfoxide coordinated through oxygen atom), was isolated from the reaction between antiviral drug acyclovir (acv) and ruthenium precursor ((dmso)2H)[trans-RuCl ₄ (dmso-O)NO]. Crystal structure revealed that compound is of ionic type, containing N(7) protonated acyclovir (acvH) which is not coordinated to the metal center. There is a distorted octahedral coordination around ruthenium(II) center in novel compound.
Objavljeno v		A. GOLOBIČ, D. ŠARIČ, I. TUREL, B. SERLI, Crystal structure of ionic compound between antiviral drug acyclovir and complex ruthenate(II). Acta chim. slov., 2008, vol. 55, no. 4, str. 973-977. http://acta.chem-soc.si/55/55-4-973.pdf . JCR IF (2007): 1.093.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		30082053

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO Patentna vloga za postopek katalize z rutenijevim kompleksom.
		ANG Patent claim- catalytical reaction provoked by ruthenium complex.
	Opis	SLO Izum se nanaša na postopek racemizacije enantiomernega (S)-nikotina z uporabo kovinske spojine kot katalizatorja. To lahko dosežemo z uporabo katalitske količine katalizatorja ali tvorbo kompleksa z naknadno hidrolizo. Izum se nanaša tudi na postopek izolacije čistega racemnega nikotina z uporabo kromatografskih tehnik.
		ANG This invention describes the racemization of enantiomeric (S)-nicotine with the use of metal complex as catalyst. This can be achieved by catalytic amount of the catalyst or formation of the complex with subsequent hydrolysis. The invention deals also with isolation of pure racemic nicotine with the aid of chromatographic techniques.
	Šifra	F.33 Patent v Sloveniji
	Objavljeno v	TUREL, I., KLJUN, J., ŠTEFANE, B. Postopek za pripravo racemnega nikotina : št. P-201000450. Ljubljana: Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino, 22.12.2010. 7 str.
	Tipologija	2.23 Patentna prijava
	COBISS.SI-ID	34764549
2.	Naslov	SLO Organizacija mednarodne delavnice in podiplomskega tečaja in predavanje.
		ANG International workshop and postgraduate course.
	Opis	SLO Eden od partnerjev na projektu (LBK, FE) je leta 2009 ponovno uspešno organiziral in izvedel mednarodno znanstveno delavnico in podiplomski tečaj "Electroporation-based technologies and treatments", ki jo od leta 2003 organizira vsaki dve leti. Predavatelji so najuglednejši strokovnjaki iz Evrope in ZDA, slušatelji pa poleg domačih tudi podiplomski študenti iz več kot 25 tujih držav, saj tečaj sodi v kreditni sistem evropskega doktorskega študija. Doktorantka R. Hudej je na delavnici predstavila svoje delo.
		ANG In 2009, one of the project partners (LBK, FE) organized and carried out the 4th biannual international scientific workshop and postgraduate course entitled "Electroporation-based technologies and treatments". The lecturers are the most eminent and established experts in electroporation from both the EU and the USA and others, with the audience comprising students from Slovenia and over 25 other countries, as the postgraduate course is a part of

		the credit system of the EU doctoral studies programmes. Our Ph.D. student R. Hudej presented her results at the workshop.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	HUDEJ, R., TUREL, I., KANDUŠER, M., ŠČANČAR, J., KRANJC, S., SERŠA, G., MIKLAVČIČ, D., JAKUPEC, M., KEPPLER, B. K., ČEMAŽAR, M. Electroporation potentiates cytotoxic effect of the anticancer ruthenium compound KP1339 in vivo. V: KRAMAR, P. (ur.), MIKLAVČIČ, D. (ur.), MIR, L. M. (ur.). Proceedings of the Electroporation based technologies and treatments : International Scientific Workshop and Postgraduate Course, 15-21.11.09, Ljubljana, 1. izd. Ljubljana: Založba FE in FRI, 2009, str. 133.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	7431764
3.	Naslov	SLO Rutenijeve spojine s potencialnim protitumorskim učinkom v elektrokemoterapiji.
		ANG Ruthenium compounds with potential antitumor effect in electrochemotherapy.
	Opis	SLO Na srečanju projekta COST-D39 ("Ruthenium anticancer compounds") v Debrecenu je profesor Iztok Turel v predavanju predstavil naše delo na področju sinteze rutenijevih spojin in njihovih protitumorskih učinkov v elektrokemoterapiji.
		ANG Professor I. Turel had a lecture during the COST D39 project meeting ("Ruthenium anticancer compounds") in Debrecen. He presented our results on the syntheses of ruthenium compounds and its antitumor effects in electrochemotherapy.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	HUDEJ, R., TUREL, I., KANDUŠER, M., ŠČANČAR, J., KRANJC, S., SERŠA, G., MIKLAVČIČ, D., KEPPLER, B. K., JAKUPEC, M., ČEMAŽAR, M. Electroporation of potential ruthenium anticancer drugs : [lecture]. V: COST-D39 Workshop, Debrecen, Hungary, September 24-25, 2009. Book of abstracts and programme. Debrecen: University of Debrecen, 2009, str.33.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	33387269
4.	Naslov	SLO Elektroporacija poveča citotoksično učinkovitost rutenijevih protirakavih snovi.
		ANG Electroporation increases cytotoxic activity of ruthenium anticancer compounds.
	Opis	SLO V preliminarnih poskusih smo ugotovili, da kombinacija elektroporacije in nekaterih rutenijevih spojin pozitivno vpliva na povečanje citotoksičnosti. V poskusih smo uporabili dve rutenijevi spojini (iz laboratorijev prof. B.K. Kepplerja), od katerih je ena že tudi v fazi kliničnih raziskav. Rezultate smo predstavili na konferenci v Kranjski gori (5th Conference on Experimental and Translational Oncology).
		ANG It was established in preliminary experiments that combination of electroporation and certain ruthenium compounds increases the cytotoxic activity. In our experiments two ruthenium compounds were used (isolated in the labs of Prof. B.K. Keppler)- one of them is already used in clinical trials. Results have been presented at a conference in Kranjska gora (5th Conference on Experimental and Translational Oncology).
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	BIČEK, A., KANDUŠER, M., HUDEJ, R., MIKLAVČIČ, D., JAKUPEC, M., KEPPLER, B. K., TUREL, I. Ruthenium-based anticancer agent in combination with electroporation exerts higher cytotoxicity than agent alone. V: SERŠA, G. (ur.), KOS, J. , LAH TURNSEK, T. , KRANJC, S. , JEVNIKAR, Z. , OBERMAJER, N. . 5th Conference on Experimental and Translational Oncology, Kranjska gora, Slovenia, March, 26-30, 2008. Book of abstracts. Ljubljana: Association of Radiology and Oncology, 2008, str. 85.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	24068825
5.	Naslov	SLO
		ANG

Opis	SLO	
	ANG	
Šifra		
Objavljeno v		
Tipologija		
COBISS.SI-ID		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Kemijski del, ki vključuje pripravo in karakterizacijo novih koordinacijskih spojin rutenija je pomemben iz več razlogov. Priprava novih spojin prispeva k boljšemu razumevanju mehanizma nastanka kovinskih kompleksov. Na osnovi karakterizacije pa dobimo tudi vpogled v njihove fizikalno-kemijske lastnosti, ki so lahko zanimive za različne aplikacije. Vsi novi strukturni podatki se shranijo v bazi (Cambridge Structural Database (CSDB)) in so dostopni vsem raziskovalcem po svetu zato podatke lahko uporabijo tudi pri svojih raziskavah. Za boljše razumevanje biološkega delovanja spojine je ključno poznati povezavo med strukturo in lastnostmi snovi (biološke, fizikalne, kemijske idr.). Glede na povezave med strukturo in aktivnostjo spojine (Structure-activity relationships (SAR)) poskušamo spreminjati aktivnost spojin na osnovi spreminjanja njihove kemijske strukture. Glede na to, da so se nekateri rutenijevi kompleksi že izkazali s svojim protirakavim učinkom, bi bilo zaželeno ugotoviti kakšen je mehanizem njihovega delovanja oziroma kako struktura na kovino vezanih sorodnih ligandov vpliva na njihovo aktivnost. Dolgoročni cilj teh raziskav je racionalna priprava spojin z značilnimi uporabnimi lastnostmi (npr. novih zdravil). Dve rutenijevi spojini sta že v fazi kliničnih preizkusov (faza II.), mnoge pa so v fazi preliminarne raziskav. Zaradi vzpodbudnih rezultatov so rutenijeve spojine potencialna zdravila za zdravljenje rakavih obolenj in kot take zanimive za farmacevtsko industrijo. Prizadevamo si, da bi multidisciplinarni pristop (izolacija nove rutenijeve spojine, testiranje učinkov spojine v kombinaciji z elektroporacijo in vitro in in vivo) razkril, da je takšna kombinacija primerna za klinično zdravljenje določenih vrst raka. Poleg naših novih spojin, v sodelovanju s tujimi partnerji v elektroporacijskih raziskavah uporabljamo tudi rutenijeve spojine, ki so že v fazi kliničnih preizkusov.

ANG

The chemical part of the project which contains the isolation and characterization of novel ruthenium coordination compounds is important from several reasons. Syntheses of novel compounds lead to better understanding of metal complex formation and mechanisms of reactions. Characterization data give us a view into their physico-chemical properties which may be interesting for different applications. All new structural data are stored in databases (such as Cambridge Structural Database (CSDB)) and are accessible to researchers all over the world for their scientific work. It is crucial to understand the relation between structure and properties of matter (biological, physical, chemical and other) for better understanding of its biological activity. Based on structure-activity relationships (SAR) scientists try to modify the effect or the potency (i.e. activity) of bioactive chemical compounds by modifying their chemical structure. It is known that some ruthenium compounds exert anticancer activity but the details of these processes are not known. It would be important to understand how the ligands coordinated to the metal affect the activity of the complex. A long term aim of these efforts is a rational preparation of compounds with known applicable properties (e.g. new drugs). Two ruthenium compounds are already tested in the clinical trials (phase II.) and many others are used in preliminary tests. Due to their anticancer properties, ruthenium compounds are also interesting for pharmaceutical industry. It is our aim to show that multidisciplinary approach (isolation of novel ruthenium compounds, testing of its effects in combination with electroporation in vitro and in vivo) could be suitable for the treatment of certain cancer diseases. In these tests our novel compounds are used as well as ruthenium compounds that are already used in clinical trials (provided by our foreign collaborators).

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Naše raziskave se skladajo z Usmeritvami Ministrstva za visoko šolstvo, znanost in tehnologijo za dodelitev proračunskih sredstev za raziskovalne prioritete, saj gre za raziskovanje novih materialov, novih proizvodnih postopkov in tehnologij. Na drugi strani so raziskave namenjene tudi izboljšanju zdravja in kvalitete življenja na sploh.

Naše raziskave lahko pripeljejo tudi do novih praktičnih aplikacij (npr. v kemijski, farmacevtski industriji, medicini, itd.). Na osnovi rezultatov razvoja in testiranja novih rutenijevih spojin lahko pride tudi do možnega ekonomskega izkoriščanja. Pazljivo spremljamo uporabnost novih rezultatov in če bo potrebno bomo intelektualno lastnino tudi primerno zaščitili. Med časom trajanja projekta smo ugotovili, da na osnovi rutenijevega kompleksa povzročimo racemizacijo nikotina. Za ta postopek smo vložili patentno prijavo.

V našem projektu sodelujejo tudi tuji partnerji iz sosednjih srednjeevropskih držav (Italija, Avstrija), zato je ta projekt pomemben za nadaljnji razvoj regijske kohezije in sodelovanja (v okviru CEI (Central European Initiative) in AAD (Alps Adria Danube)). Tovrstno sodelovanje v mednarodnih povezavah z drugimi univerzami prinaša tudi konkurenčno vključevanje v evropski visokošolski in raziskovalni prostor. S temi partnerji sodelujemo tudi v drugih oblikah (COST D39 projekt, SLO-AUT bilateralni projekt) in opažamo da se je sodelovanje okrepilo. Profesor Turel je bil na osnovi tega sodelovanja v letu 2009 na enomesečnem študijskem obisku v laboratorijih prof. B.K. Kepplerja (Dunaj), v letu 2010 pa je bilo realiziranih še nekaj (1-2 mesečnih) izmenjav. Doktorand J. Kljun je bil preko COST STSM mehanizma na večmesečnem študijskem obisku v laboratorijih prof. B.K. Kepplerja (Dunaj), preko istega mehanizma pa je za en mesec laboratorij I. Turela obiskal I. Bratsos iz skupine E. Alessija (Trst). Naši rezultati in dobro razvito sodelovanje partnerjev med projektom bo povečalo naše možnosti za uspešno sodelovanje v novih projektih evropskih programov, kar je z nacionalnega vidika zelo pomembno.

Za razvoj naše države je zelo pomembno tudi to, da so v naše praktično raziskovalno delo vključeni do- in podiplomski študenti. Na ta način se znanje in izkušnje prenašajo na mlajše raziskovalce, ki hkrati pridejo v stik z domačimi kot tudi tujimi vrhunskimi laboratoriji. Vse to lahko kasneje koristno uporabijo v svojih profesionalnih karierah. Dodatno so naše raziskave neposredno povezane s številnimi predmeti na do- in podiplomskih programih sodelujočih fakultet z Univerze v Ljubljani, kar med drugim omogoča študentom povezati teorijo s prakso. Ob tem velja omeniti tudi organizacijo mednarodne delavnice in podiplomske šole (Electroporation based technologies and treatments), ki jo je po tradiciji, tudi v letu 2009, izvedla skupina profesorja D. Miklavčiča. Mlada raziskovalka Rosana Hudej je na tem srečanju predstavila rezultate svojega dela o učinkih rutenijevih spojin v kombinaciji z elektroporacijo.

ANG

Our project is harmonized with national Research and Development Programme for funding research priorities because it deals with new materials, procedures and technologies. On the other hand this research is also aimed to improve health and quality of life. Our research may lead to development of practical applications (e.g. chemical, pharmaceutical industry, cancer treatment etc.). The development and testing of new ruthenium compounds may result in a possible economic exploitation. We carefully follow applicability of new results and if necessary intellectual property will be protected. During this project we have actually also discovered that the racemization of nicotine could be provoked with ruthenium compounds and we have protected this procedure by a patent application.

In our project foreign researchers from the neighbouring countries (Italy, Austria) are involved, from this reason the project is also important for further development of regional cohesion and cooperation within CEI (Central European Initiative) countries and AAD (Alps Adria Danube) region. This type of international cooperation with other academic institutions brings the involvement in European higher education and research area. We also cooperate with the same partners in other projects (COST D39, SLO-AUT bilateral) and we can clearly say that collaboration is now stronger. Last year Professor I. Turel was on a monthly study visit of the labs of Prof. B.K. Keppler in Vienna and in 2010 more exchange visits (1-2 months) were realized. Ph.D. student J. Kljun has visited the labs of Prof. B.K. Keppler in Vienna (through COST STSM system) and I. Bratsos (from the group of E. Alessio) has visited the labs of I. Turel. The results generated and collaboration further advanced within the proposed project will clearly increase our possibilities to successfully participate in new European Programmes which is further important from national point.

It is also very important for further development of our country that several under- and postgraduate students are involved in our practical work. Through this, knowledge and experiences are transferred to younger scientists who are in constant contact with domestic and excellent foreign laboratories. These experiences can later be successfully used in their professional careers. Additionally, our research is related to numerous programmes of our

graduate and postgraduate study at University of Ljubljana which enables the students to connect their theoretical knowledge with practical. It is also worth to mention that in 2009 the group of professor D. Miklavčič has traditionally organized International Scientific Workshop and Postgraduate Course (Electroporation based technologies and treatments) in Ljubljana. Doctoral student Rosana Hudej has presented the results of her work on effects of ruthenium compounds in combination with electroporation during this meeting.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi,	

F.18	konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

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

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
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	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

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

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

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Iztok Turel	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseb RO

Kraj in datum:

Ljubljana

19.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/49

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

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

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

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

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

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

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

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

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

22-A9-C4-80-6B-17-03-80-8F-43-C1-D6-70-28-EA-81-C7-7D-8D-60