

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/7



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

|  |   |
|--|---|
| <b>Šifra projekta</b>                          | J1-4131   |
| <b>Naslov projekta</b>                         | Sinteza, karakterizacija in uporaba novih rutenijevih spojin v elektrokemoterapiji tumorjev                               |
| <b>Vodja projekta</b>                          | 11053 Iztok Turel   |
| <b>Tip projekta</b>                            | J Temeljni projekt  |
| <b>Obseg raziskovalnih ur</b>                  | 8430  |
| <b>Cenovni razred</b>                          |   |
| <b>Trajanje projekta</b>                       | 07.2011 - 06.2014   |
| <b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>       | 103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo   |
| <b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b> | 106 Institut "Jožef Stefan"<br>302 ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA<br>1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko |
| <b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>  | 1 NARAVOSLOVJE<br>1.04 Kemija<br>1.04.03 Anorganska kemija  |
| <b>Družbeno-ekonomski cilj</b>                 | 07. Zdravje   |
| <b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>   | 1 Naravoslovne vede<br>1.04 Kemija  |

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

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

SLO

V predlaganem projektu so sodelovali strokovnjaki s področij kemije, elektrotehnike, biologije in medicine, z namenom skupnega sodelovanja pri razvoju postopkov elektrokemoterapije z rutenijevimi spojinami. Elektrokemoterapija (EKT) je učinkovita metoda za lokalno zdravljenje čvrstih tumorjev, ki je v klinični rabi že od leta 2006 in kaže odlične rezultate odzivnosti. Poleg tega so v teku tudi že klinični testi za nekaj rutenijevih

spojin, ki bi lahko bile protirakava zdravila. Glavni cilji tega projekta so bili: Kemijska sinteza in karakterizacija: sinteza novih rutenijevih spojin in njihova karakterizacija z različnimi fizikalno-kemijskimi metodami. Za sintezo potencialnih protirakavih spojin s kovinskimi ioni, ki imajo zelene lastnosti za uporabo v elektrokemoterapiji smo uporabili različne ligande (razni N-, N,N-, N,O-, O,O- in S,O ligandi). Uspešno smo pripravili večje število rutenijevih spojin v sodelovanju z drugimi skupinami pa smo določili tudi njihove biološke aktivnosti in interakcije z makromolekulami.

In vitro elektrokemoterapija: presejalno testiranje in vitro za ugotavljanje protitumorske aktivnosti rutenijevih spojin. Testiranje je bilo izvedeno samo s spojino in s spojino v kombinaciji z elektroporacijo na različnih sesalskih in človeških celičnih linijah.

Ovrednoten je bil vpliv elektrokemoterapije z izbrano rutenijevo spojino na metastatski potencial celic z namenom oceniti antimetastatsko aktivnost rutenijevih spojin v elektrokemoterapiji in varnost terapije. Poleg tega je bil raziskan tudi vpliv hipoksičnega okolja na aktivnost rutenijevih spojin. Na osnovi pridobljenih rezultatov smo izbrali rutenijevo spojino z imidazolom (KP418) za nadaljnje poskuse z elektrokemoterapijo in vivo. Dodatni razlog pa je bil, da ta spojina slabo prehaja celično membrano. In vivo elektrokemoterapija: testiranje na mišjem tumorskem modelu in vivo. Testirana je bila protitumorska aktivnost izbrane rutenijeve spojine KP418 v elektrokemoterapiji in vivo. Ugotovili smo da elektroporacija lahko poveča in vitro citotoksičnost spojine KP418 in vitro toda njena učinkovitost in vitro in in vivo je vseeno nižja od učinkovitosti kemoterapevtika cisplatina, ki se že uporablja v elektrokemoterapiji v klinični rabi. Za farmakokinetične študije rutenijevih spojin v kliničnih testih in novih predlaganih spojin, je partnerska skupina na IJS razvila metode kemijske speciacijske analize s katerimi lahko določimo porazdelitev spojine med njeno nevezano obliko in tiste vezane na različne serumske beljakovine. Metode temeljijo na uporabi združene monolitne kromatografije povezane z masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS). Metoda bo zelo uporabna pri podobnih študijah, ki jih načrtujemo v prihodnje.

ANG

The proposed interdisciplinary project brought together experts from fields of chemistry, electrical engineering, biology and medicine with the aim to work in synergy on developing electrochemotherapy with ruthenium compounds. Electrochemotherapy (ECT) is an efficient local treatment for solid tumors which is in clinical use since 2006 and has excellent response results. In addition, clinical tests for some of ruthenium compounds as potential anticancer agents are also already in progress. The main aims of this work were:

Chemical synthesis and characterization. Synthesis of new ruthenium compounds and their characterization by different physico-chemical methods. We have used various ligands (different N-, N,N-, N,O-, O,O- and S,O ligands) to get the new potential antitumor metallodrugs with requested properties for electrochemotherapy. We have successfully prepared a higher number of compounds and in cooperation with other groups also their biological activities and interactions with macromolecules were tested. In vitro electrochemotherapy. Screening of ruthenium compounds in vitro for their antitumor activity. Compounds were tested alone and in combination with electroporation on different mammalian and human cell lines. The influence of electrochemotherapy with selected ruthenium compounds on metastatic potential of cells was studied in order to evaluate the antimetastatic activity of ruthenium compounds in electrochemotherapy and the safety of the treatment. In addition, the influence of hypoxic environment on activity of ruthenium compounds was also studied. On the basis of obtained results we have selected ruthenium compound with imidazole (KP418) as the best candidate for further electrochemotherapy experiments in vivo. Additional reason for selection was that this compound cannot pass through cell membrane easily.

In vivo electrochemotherapy. In the last phase of the project in vivo tests on mouse tumor models with the KP418 were performed. We have found that electroporation can increase in vitro cytotoxicity of KP418 but its effectiveness in vitro and in vivo is still lower than the effectiveness of chemotherapeutic already used in electrochemotherapy in clinics, namely cisplatin. As a part of pharmacokinetics investigation of ruthenium compounds, our partners from IJS used speciation analysis to investigate its distribution

in human serum among un-bound species and those bound to major serum proteins. For this purpose, a newly developed method based on conjoined liquid chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was applied. The method will be very useful also for similar studies that we plan in the future.

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

Osnovna hipoteza, ki smo jo želeli preveriti je bila, da lahko pride do sinergističnega učinka med dvema substancama (rutenijevo zvrstjo in ligandom), ki že sami po sebi dokazano interagirata z biološkimi makromolekulami in lahko vplivata na celične procese tumorskih celic. Prav tako smo želeli preveriti ali so rutenijeve spojine dobri kandidati za elektrokemoterapijo.

V prvem sklopu (kemijske sinteze in fizikalno-kemijske karakterizacije spojin; I. Turel UL FKKT) smo uspešno pripravili večje število novih rutenijevih spojin. Različne ligande (tionalidiksinsko kislino, razne kinolonske derivate, acetilacetone, hidroksikinoline inazole) smo koordinirali na organokovinski in/ali tritiaciklononanski rutenijev fragment. Vse nove snovi smo fizikalno-kemijsko okarakterizirali (elementna analiza, spektroskopije (IR; UV-VIS; NMR; MS;)) in večini z rentgensko strukturno analizo tudi določili kristalno strukturo v trdnem stanju.

Preučevali smo stabilnost novih rutenijevih kompleksov v vodni raztopini in ugotovili, da so rutenijeve spojine s tritiaciklononanskim ligandom bolj stabilne od analognih organorutenijevih spojin.

Poleg testov citotoksičnosti, ki so opisani spodaj, so bili izvršeni tudi razni drugi testi biološke aktivnosti novih spojin (protibakterijski, proti shistosomozni, protiglivična aktivnost, inhibicija raznih encimov). Prav tako smo preučili tudi interakcijo izoliranih spojin z DNA in serumskimi proteini. Nekateri kompleksi se relativno močno vežejo na serumske proteine (BSA in HSA), kar smo potrdili z določitvijo konstant stabilnosti vezanja. Z različnimi metodami (UV-Vis spektroskopija, fluorescenca, ciklična voltometrija, merjenje viskoznosti) smo preučevali tudi vezavo nekaterih izbranih kompleksov na DNA, pri čemer je bilo ugotovljeno, da pride do interkalacije delov kompleksa med bazne pare.

Drugi delovni sklop (D. Miklavčič, UL FE) je bil namenjen testiranju različnih bioloških učinkov rutenijevih spojin in vitro. V ta namen je bilo potrebno najprej postaviti in natančno optimizirati vse metode, saj je to ključnega pomena za uspešno določanje učinkov testiranih spojin. V začetku prvega leta projekta smo se zato posvetili predvsem našim eksperimentalnim sistemom testiranja in vitro.

V sklopu testiranja citotoksičnega učinka rutenijevih spojin v elektrokemoterapiji in vitro smo uspeli pokazati vpliv izbire medija na končni rezultat preživetja celic. Za elektrokemoterapijo z rutenijevimi spojinami smo optimizirali izbiro medija in namesto nizkoprevodnega fosfatnega pufra uvedli uporabo 0,9 % NaCl. Teste smo izvršili na dveh sesalskih celičnih linijah, B16F1 in SA-1. Z optimizirano metodo elektrokemoterapije z rutenijevimi spojinami smo določali vpliv elektroporacije na citotoksični učinek rutenijevih spojin. Testirali smo enajst novih sintetiziranih rutenijevih spojin iz laboratorija I. Turela v Ljubljani, vendar niso pokazale nobenega citotoksičnega učinka. Največ pozornosti pa smo namenili testiranju rutenijeve spojine KP418, sintetizirane v laboratoriju B. Kepplerja na Dunaju. Pokazali smo, da elektroporacija značilno poveča citotoksični učinek 1 mM spojine KP418 na celični liniji B16F1, pri čemer spojina sama tudi po enourni inkubaciji s celicami nima nikakršnega citotoksičnega učinka. Spojina je s tem pokazala večino lastnosti, ki so predvidene za spojino, idealno za uporabo v elektrokemoterapiji. Čeprav spojina deluje šele pri relativno visoki koncentraciji, smo jo vključili v nadaljnje poskuse elektrokemoterapije in vitro in in vivo.

V prvem letu je potekalo tudi testiranje vpliva elektrokemoterapije s KP418 na metastatski potencial celic in vitro. Tudi v tem primeru smo želeli postaviti eksperimentalni sistem v naših laboratorijih. Zato je naša mlada raziskovalka (R. Hudej) v ta namen obiskala in tri mesece delala v laboratorijih prof. G. Save v Trstu, kjer se med drugim ukvarjajo z raziskovanjem protimetastatskih učinkov rutenijevih spojin, kakršna je NAMI-A. V laboratorijih prof. Save smo spoznali ustrezne metode za določanje metastatskega potenciala celic. Testirali smo vpliv elektrokemoterapije s KP418 na odpornost celic na odlepljanje, na invazijo in sposobnost ponovnega prilepljanja celic in

vitro. KP418 ne sama ne v kombinaciji z elektroporacijo ne vpliva na nobeno izmed merjenih lastnosti celic in torej najverjetneje ne vpliva na metastatski potencial celic. Poskuse s KP418 in novo sintetiziranimi rutenijevimi spojinami smo nadaljevali na novo postavljenih in optimiziranih eksperimentalnih sistemih za določanje metastatskega potenciala celic v laboratorijih prof. Miklavčiča.

V drugem letu smo naše eksperimentalne sisteme in vitro še nadgradili in razširili. V prvi vrsti smo razširili nabor celičnih linij na katerih izvajamo poskuse. Za vsako celično linijo posebej je potrebno optimizirati elektroporacijske parametre, ki omogočajo uspešno reverzibilno elektroporacijo celic in vitro. Poleg tega smo se v drugem letu trajanja projekta osredotočili predvsem na vpliv hipoksije na citotoksični učinek različnih rutenijevih in nerutenijevih spojin v kombinaciji z elektroporacijo ali brez nje. Ker je bilo do sedaj narejenih relativno malo tovrstnih poskusov, smo v prvih mesecih najprej uspešno postavili sistem za gojenje izbranih celic v hipoksiji (1% O<sub>2</sub>). Izkazalo se je, da so celice B16F1 in B16F10 neprimerne za te teste, saj ne preživijo v hipoksiji celoten čas trajanja naših eksperimentov. Zato smo za nadaljnje delo izbrali ustrežnejše celice Ht-29. Uspešno smo postavili protokole za testiranje citotoksičnosti spojin po 1 h, 24 h in 48 h inkubacije s celicami v normoksiji ali hipoksiji ter v kombinaciji z elektroporacijo in vitro.

V okviru načrtovanih nadaljnjih testiranj rutenijevih spojin in vitro, smo se osredotočili na testiranje spojin v hipoksičnih razmerah. Spojine smo v normoksičnih (21 % O<sub>2</sub>) in hipoksičnih pogojih (1 % O<sub>2</sub>) testirali tako s podaljšanim časom inkubacije (do 48 h) kot v kombinaciji z elektroporacijo. Preden smo začeli s testiranjem novosintetiziranih rutenijevih spojin smo v poskusih uporabili referenčne spojine, ki ne vsebujejo rutenija: bleomicin, cisplatin in tirapazamin. Testirali smo vpliv hipoksije ter vpliv elektroporacije na njihov citotoksični učinek na celice Ht-29 in vitro. Naši rezultati so se ujemali s pričakovanimi rezultati iz literature: elektroporacija je povečala citotoksičnost bleomicina in cisplatina, medtem ko je hipoksija povečala citotoksičnost tirapazamina. S tem smo potrdili ustreznost postavljenih testnih sistemov ter izbiro referenčnih spojin in tudi potrdili hipotezo, da je hipoksija pomemben dejavnik, ki ga je potrebno podrobno raziskati tudi za uspešen razvoj elektrokemoterapije za zdravljenje raka. V nadaljnjih poskusih smo stestirali 5 novih rutenijevih spojin (iz laboratorija I. Turela), vendar nobena izmed njih ni pokazala citotoksičnega učinka pri izbranih pogojih testiranja.

Za spojino KP1339 (iz laboratorijev prof. B.K. Kepplerja), za katero smo že v preteklih letih pokazali, da elektroporacija poveča njen citotoksični učinek in vitro ter antitumorski učinek in vivo, smo pokazali, da hipoksično okolje poveča njen citotoksični učinek in vitro. Ker je spojina zaradi vseh omenjenih lastnosti zanimiva in potencialno primerna za uporabo v elektrokemoterapiji, smo jo podrobneje raziskali. Določili smo koncentracijo rutenija v celicah po različnih izpostavitvah celic spojinu KP1339 – bodisi v kombinaciji z elektroporacijo ali pod hipoksičnimi pogoji. Rezultati so pokazali, da tako hipoksija kot elektroporacija dejansko povečata vnos rutenija v celice, v primeru, ko so celice izpostavljene koncentraciji 1 mM KP1339.

V okviru tretjega delovnega sklopa (G. Serša in M. Čemažar, OI) smo v drugem letu testirali protitumorski učinek elektrokemoterapije z rutenijevo spojino KP418 na dveh mišjih tumorskih modelih in vivo: B16F1 in SA-1. Ugotovili smo, da elektroporacija ne poveča citotoksičnega učinka spojine KP418 in vivo na nobenem izmed testiranih tumorskih modelov. To je bil razlog, da smo se po načelu 3R odločili, da znotraj tumorske vsebnosti rutenija v teh primerih elektrokemoterapije in vivo ne določamo.

V okviru projekta so sodelavci z Instituta Jožef Stefan (ekipa J. Ščančar) razvili metode kemijske speciacijske analize. Vsebnost Pt in Ru so določili v razkrojenih vzorcih z masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS). Analizno metodo so optimizirali v prvem letu projekta. Omogoča zanesljivo ter zelo občutljivo in hitro spremljanje poteka laboratorijskih poskusov. V speciacijsko analizo, ki jo uporabljamo za določitev porazdelitve kemoterapevtika med prosto in vezano obliko droge ter v raziskavah interakcije različnih kemoterapevtikov z ligandi v vzorcu so metodo združene monolitne kromatografije v povezavi z ICP-MS (CLC-ICP-MS) detekcijo dodatno optimizirali. Metoda omogoča ločbo različnih kemijskih zvrsti kemoterapevtika v enem koraku hkrati po principu afinitetne in anionsko izmenjalne kromatografije, zvezno spremljanje z UV in ICP-MS detekcijo ter kvantifikacijo posameznih ločenih kemijskih zvrsti s tehniko izotopskega redčenja (ID). Razvoj analiznih metod je vključeval še delo s tekočinsko kromatografijo na osnovi hidrofилne interakcije (hydrophilic interaction liquid chromatography, HILIC), ki

nudi možnost določitve posameznih razpadnih produktov osnovnega kemoterapevtika. Z njeno uporabo so uspešno ločili različne kemoterapevtike na osnovi platine in njihove razpadne produkte v vodnih medijih. V farmakološke preskuse novih kemoterapevtikov spadajo tudi študije njihove kinetike vezave s serumskimi proteini in porazdelitve med nevezano in na proteine vezano obliko. V namen sočasne ločitve ionske oblike kemoterapevtika od njegovega deleža vezanega na glavne serumske proteine so prvi uporabili združeno tekočinsko kromatografijo (conjoint liquid chromatography, CLC). V svojih študijah so uporabili dve rutenijevi spojini (KP418 in kompleks z nalidixinsko kislino).

V letu 2014 smo zaprosili za podaljšanje obdobja nastajanja upravičenih stroškov na projektu, končanem v letu 2013, brez dodatnega financiranja. Podaljšan čas nam je omogočil zaključek nekaterih eksperimentov (karakterizacija spojin; poskusi na celičnih modelih – sferoidih; analiza rutenija v vzorcih). Kot je razvidno iz naslednjih točk pa smo iz rezultatov pridobljenih v okviru projekta, uspeli pripraviti tudi štiri znanstvene objave v revijah.

Zelo aktivno smo sodelovali tudi z vsemi predvidenimi tujimi partnerji (in njihovimi sodelavci), kar dokazujejo skupne publikacije. Prof. B.K. Keppler (Avstrija) je soavtor pri treh publikacijah, prof. E. Alessio (Italija) pri dveh, prof. G. Psomas (Grčija) pa pri eni. Poleg predvidenih partnerjev smo sodelovanje razširili še s prof. G. Savo (Italija) in J. Keiser (Švica).

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

Menimo, da smo realizirali predvideni program dela in dosegli zastavljene cilje. Raziskovalno hipotezo smo uspešno potrdili- vezava rutenija na biološko aktivni ligand- je pogosto vodila do povečane aktivnosti kompleksa. Ugotovili smo, da so načeloma rutenijeve spojine uporabne za elektrokemoterapijo, zaenkrat pa še nismo našli spojine, ki bi presegala rezultate cisplatina.

Pri sintetskem delu smo pripravili serije spojin z različnimi eno- in dvoveznimi ligandi. Izpolnitev enega od ciljev je tudi, da smo uspeli pripraviti komplekse, ki so dovolj topni v vodnih raztopinah, kar je pogosto velika omejitev za izvedbo bioloških testov. Ugotovili smo, da zamenjava aromatskega obroča s tritiaciklononanskim na rutenijevem prekurzorju, bistveno ne spremeni reaktivnosti spojin. Predpostavljali smo, da bodo novi kompleksi interagirali s pomembnejšimi biološkimi molekulami (DNA, proteini), kar smo z meritvami potrdili.

Program dela, ki smo si ga zastavili v sklopu drugega delovnega paketa je bil uspešno realiziran. Uspeli smo optimizirati električne parametre za učinkovito elektroporacijo celične linije B16F10 in opraviti in vitro teste citotoksičnosti večjega števila novih rutenijevih spojin (iz laboratorija I. Turela in tudi partnerskih tujih skupin) . V laboratorijih prof. Save smo testirali vpliv elektrokemoterapije s spojino KP418 na metastatski potencial celic B16F10 in vitro.

Testirali smo učinke rutenijevih spojin v hipoksičnih razmerah (1% O<sub>2</sub>). Optimizirali smo eksperimentalni sistem za celično linijo Ht-29 in vitro. V setu novo sintetiziranih spojin nobena ni izkazovala želenega citotoksičnega učinka, zato smo se pri teh pogojih osredotočili na podrobnejše raziskovanje rutenijeve spojine KP1339 (laboratorij prof. Kepplerja).

V okviru programa dela zastavljenega v sklopu tretjega delovnega paketa smo uspešno realizirali s testiranjem protitumorskega učinka elektrokemoterapije z rutenijevo spojino KP418 in cisplatinom na dveh mišjih tumorskih modelih (B16F1 in SA-1) in vivo. Ker elektroporacija ni povečala protitumorskega učinka testiranih spojin na nobenem izmed testiranih modelov, smo v skladu z zaščito živali in priporočili 3R utemeljeno opustili drugi del testiranj in vivo. Ta je vključeval uporabo dodatnih živali za raziskave kopičenja kovin v tumorjih po elektrokemoterapiji in vivo.

Pri razvoju analizičnih orodij in postopkov, ki temeljijo na določitvah celotnih koncentracij rutenija ali njegovi kemijski speciaciji v analiziranih vzorcih smo večino dela usmerili v uporabo različnih oblik kromatografije. Uspeli smo poskusiti ločiti posamezne kemoterapevtike in produkte njihove razgradnje v vzorcih iz laboratorijskih poskusov. Predvidene naloge smo izvedli v celoti.

Uspešno realizacijo raziskav potrjuje podatek, da smo v času trajanja projekta objavili 10 člankov, večinoma v uglednih tujih revijah.

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

Sprememb programa ali sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta ni bilo.

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

|            |                                | Znanstveni dosežek  |   |
|------------|--------------------------------|---|---|
| 1.         | COBISS ID                      | 36100357  | Vir: COBISS.SI  |
|            | Naslov                         | SLO   | Sinteza in biološko ovrednotenje tionirane protibakterijske snovi nalidixinske kisline in njenega organorutenijevega(II) kompleksa  |
|            |                                | ANG   | Synthesis and biological evaluation of the thionated antibacterial agent nalidixic acid and its organoruthenium(II) complex   |
|            | Opis                           | SLO   | Pripravljena sta bila tionirani derivat nalidixinske kisline in njen organorutenijev kompleks in določeni sta bili njuni kristalni strukturi. Preučevali smo stabilnost kompleksa v vodni raztopini in ugotovili smo, da je stabilnost bistveno večja kot pri kompleksu z nemodificirano obliko, saj v enem tednu disociira le zanemarljiva količina tionalidixinskega liganda. Derivatizacija je povzročila zmanjšanje protibakterijske učinkovitosti napram bakteriji E. coli, na drugi strani pa se je povečala citotoksičnost napram trem celičnim rakavim linijam. Dodatno se je znatno povečala (10 krat) tudi inhibicijska učinkovitost napram dvema encimoma iz družine katepsinov.                           |
|            |                                | ANG   | The thionated derivative of the antibacterial agent nalidixic acid and its organoruthenium complex were prepared and their crystal structures were determined. The aqueous stability of the complex was studied and, unlike the nalidixicato complex, increased stability of the ruthenium complex in aqueous solution was observed with only a minor degree of thionalidixicato ligand dissociated within a week. While the derivatization caused the antibacterial activity of the ligand against E. coli to decrease, the cytotoxicity of the complex against three cancer cell lines was significantly increased and the inhibitory potency against two enzymes of the cathepsin family was increased by 10-fold. |
|            | Objavljeno v                   | American Chemical Society; Organometallics; 2012; Vol. 31, issue 16; str. 5867-5874; Impact Factor: 4.145; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.608; A': 1; WoS: EC, EE; Avtorji / Authors: Hudej Rosana, Kljun Jakob, Kandioller Wolfgang, Repnik Urška, Turk Boris, Hartinger Christian G., Keppler Bernhard K., Miklavčič Damijan, Turel Iztok |   |
| Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek |   |   |
| 2.         | COBISS ID                      | 1610287   | Vir: COBISS.SI  |
|            | Naslov                         | SLO   | Nova uporaba starih zdravil   |
|            |                                | ANG   | New uses for old drugs  |
|            | Opis                           | SLO   | Nadaljevali smo s študijem fizikalno-kemijskih ter bioloških lastnosti aduktov med rutenijem in kinoloni. Pripravili smo štiri nove spojine s splošno formulo $[Ru([9]aneS3)(dmsO-\kappa S)(kinolonato-\kappa 2O,O)](PF6)$ , ki vsebujejo kinolone levofloxacin (1), nalidixično kislino (2), oksolinsko kislino (3) in cinoxacin (4) in jih okarakterizirali v trdnem stanju in raztopini. V nasprotju z organokovinskimi analogi so izolirani kompleksi v vodnih raztopinah bolj stabilni. Zamenjava dmsO liganda je počasna, majhno sproščanje kinolonskega liganda pa je bilo opaženo le pri produktu   |

|    |              |   |
|----|--------------|---|
|    |              | 4. Kompleksi se relativno močno vežejo na serumske proteine. Z različnimi metodami (UV-Vis spektroskopija, ciklična voltometrija, merjenje viskoznosti) smo preučevali tudi vezavo kompleksov na DNA, pri čemer je bilo ugotovljeno, da pride do interkalacije. Spojini 2 in 4 izražata šibko inhibicijo katepsinov B in S, ki sta sicer pomembna pri razvoju raznih bolezni, tudi raka. Spojine so pokazala tudi zmerno citotoksičnost na HeLa celični liniji.   |
|    | ANG          | Continuing the study of the physico-chemical and biological properties of ruthenium-quinolone adducts, four novel complexes with the general formula $[Ru([9]aneS3)(dmsO-\kappa S)(quinolonato-\kappa 2O,O)](PF_6)$ , containing the quinolones levofloxacin (1), nalidixic acid (2), oxolinic acid (3), and cinoxacin (4), were prepared and characterized in solid state as well as in solution. Contrary to their organoruthenium analogues, these complexes are generally relatively stable in aqueous solution as substitution of the dmsO ligand is slow and not quantitative, and a minor release of the quinolonato ligand is observed only in the case of 4. The complexes bind to serum proteins displaying relatively high binding constants. DNA binding was studied using UV-Vis spectroscopy, cyclic voltammetry and performing viscosity measurements of CT DNA solutions in the presence of complexes 1–4. These experiments show that the ruthenium complexes interact with DNA via intercalation. Compounds 2 and 4 exhibit a weak inhibition of cathepsins B and S, which are involved in the progression of a number of diseases, including cancer. Furthermore, complexes displayed moderate cytotoxicity when tested on the HeLa cell line. |
|    | Objavljeno v | American Chemical Society.; Inorganic chemistry; 2013; Vol. 52, no. 15; str. 9039-9052; Impact Factor: 4.794; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.31; A': 1; WoS: EC; Avtorji / Authors: Kljun Jakob, Bratsos Ioannis, Alessio Enzo, Psomas George, Repnik Urška, Butinar Miha, Turk Boris, Turel Iztok  |
|    | Tipologija   | 1.01 Izvirni znanstveni članek  |
| 3. | COBISS ID    | 26734631   Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO Nova metoda za speciacijo Pt v humanem serumu inkubiranem s cisplatinom, oxaliplatinom in karboplatinom, na osnovi združene tekočinske kromatografije na monolitnih diskih z UV in ICP-MS detekcijo   |
|    |              | ANG A novel method for speciation of Pt in human serum incubated with cisplatin, oxaliplatin and carboplatin by conjoint liquid chromatography on monolithic disks with UV and ICP-MS detection   |
|    | Opis         | SLO Združeno monolitno tekočinsko kromatografijo (CLC) povezano z UV ter masno spektrometrijo (ICP-MS) smo uporabili za določitev porazdelitve Pt v vzorcih človeškega krvnega seruma, ki smo mu dodali različne kemoterapevtike na osnovi Pt. CLC kromatografsko kolono smo sestavili iz afinitetnega in anionsko izmenjalnega monolitnega diska. Omogoča ločbo različnih kemijskih oblik Pt v enem koraku. Za kvantifikacijo ločenih zvrsti smo uporabili tehniko po-kolonskega izotopskega redčenja. Razvita metoda se lahko uporabi v predkliničnih in kliničnih raziskavah interakcije ter porazdelitve različnih kemoterapevtikov na osnovi kovinskih ionov.  |
|    |              | ANG Conjoint liquid chromatography (CLC) on monolithic convective interaction media (CIM) disks coupled on-line to UV and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) detectors was used in speciation analysis of Pt in human serum spiked with Pt-based chemotherapeutics. CIM Protein G and CIM DEAE disks were assembled together in a single housing forming a CLC monolithic column. Such a set-up allows rapid two-dimensional separation by affinity and ion-exchange (IE) modes to be carried out in a single chromatographic run. Separated Pt species were quantified by post-column isotope dilution—ICP-MS. The method developed may be reliably applied in preclinical and clinical studies of the kinetics of the interaction  |

|    |              |  |
|----|--------------|--|
|    |              | and distribution of different metallodrugs with proteins in blood serum.   |
|    | Objavljeno v | Pergamon Press; Talanta; 2013; Vol. 116; str.141-148; Impact Factor: 3.511;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: EA; Avtorji / Authors: Martinčič Anže, Čemažar Maja, Serša Gregor, Kovač Viljem, Milačič Radmila, Ščančar Janez   |
|    | Tipologija   | 1.01 Izvirni znanstveni članek   |
| 4. | COBISS ID    | 1722671 Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO Spremenljivo učinkovanje citotoksične rutenijeve(III) spojine z omejenim transmembranskim transportom (KP418) v elektrokemoterapiji in vitro in in vivo.   |
|    |              | ANG Modulation of activity of known cytotoxic ruthenium(III) compound (KP418) with hampered transmembrane transport in electrochemotherapy in vitro and in vivo  |
|    | Opis         | SLO Izvirni znanstveni članek predstavlja rezultate, pridobljene v okviru raziskovalnega dela, čigar glavna cilja sta bila: določiti vpliv elektroporacije na citotoksičnost in protitumorski učinek rutenijeve(III) spojine z omejenim transmembranskim transportom (imH)[trans-RuCl <sub>4</sub> (im) <sub>2</sub> ], (KP418), in vitro in in vivo ter določiti spremembe metastatskega potenciala celic po elektrokemoterapiji s KP418 in vitro. V raziskavo sta bili kot referenčni spojini z dobro raziskanim delovanjem v elektrokemoterapiji vključeni tudi platinska(II) spojina cisplatin in rutenijeve(III) spojina NAMI-A. Raziskava je pokazala, da elektroporacija povzroči kopičenje rutenija v celicah in poveča citotoksičnost KP418 na celičnih linijah mišjega melanoma B16F1 in B16F10. Rezultati so pokazali tudi, da elektrokemoterapija s KP418 ali z NAMI-A ne vpliva na metastatski potencial celic in vitro, saj ne vpliva na njihovo odpornost na odlepljanje s podlage, invazivnost in sposobnost adhezije na podlago. Poskusi na mišjih tumorskih modelih in vivo so pokazali, da elektrokemoterapija s KP418 nima protitumorskih učinkov. |
|    |              | ANG The scientific article presents the results obtained in the framework of the study with two main objectives: to determine influence of electroporation on the cytotoxic and antitumor effect of a ruthenium(III) compound with hampered transmembrane transport, (imH)[trans-RuCl <sub>4</sub> (im) <sub>2</sub> ] (KP418) in vitro and in vivo and to determine changes in metastatic potential of cells after ECT with KP418 in vitro. In addition, platinum(II) compound cisplatin and ruthenium(III) compound NAMI-A were included in the experiments as reference compounds. A study showed that electroporation leads to increased cellular accumulation of ruthenium and increased cytotoxicity of KP418 in murine melanoma cell lines B16-F1 and B16-F10. In addition, the results showed that the metastatic potential of cells which survived ECT with KP418 or NAMI-A does not change in vitro: resistance to detachment, invasiveness and re-adhesion of cells after ECT is not affected. Experiments in murine tumor models in vivo showed that ECT with KP418 does not have any antitumor effect.  |
|    | Objavljeno v | Springer; The journal of membrane biology; 2014; Vol. 247, no. 12; str. 1239-1251; Impact Factor: 2.174;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.903; WoS: CQ, DR, UM; Avtorji / Authors: Hudej Rosana, Miklavčič Damijan, Čemažar Maja, Todorović Vesna, Serša Gregor, Bergamo Alberta, Sava Gianni, Martinčič Anže, Ščančar Janez, Keppler Bernhard K., Turel Iztok  |
|    | Tipologija   | 1.01 Izvirni znanstveni članek   |
| 5. | COBISS ID    | 28056103 Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | SLO Nova metoda za določanje rutenijevih zvrsti v humanem serumu z uporabo združene tekočinske in anionske izmenjalne kromatografije   |
|    |              | New method for the speciation of Ru-based chemotherapeutics in human   |



|              |     |   |
|--------------|-----|---|
|              | ANG | serum by conjoint liquid chromatography on affinity and anion-exchange monolithic disks   |
| Opis         | SLO | V farmakološke preskuse novih kemoterapevtikov spadajo tudi študije njihove kinetike vezave s serumskimi proteini in porazdelitve med nevezano in na proteine vezano obliko. V namen sočasne ločitve ionske oblike kemoterapevtika od njegovega deleža vezanega na glavne serumske proteine smo v objavljenem delu, kot prvi, uporabili združeno tekočinsko kromatografijo (conjoint liquid chromatography, CLC). Omogočila nam je dvodimenzionalno izvedbo kromatografske ločbe v enem koraku. Osnovana je kot kombinacija dveh zaporedno vezanih monolitnih diskov: afinitetnega, ki specifično veže protitelesa razreda G in anionsko izmenjalnega CIM DEAE, ki loči nevezano obliko kemoterapevtika od tiste vezane na albumin in transferrin. Ločbo proteinov smo spremljali z UV detekcijo in ločbo različnih oblik kemoterapevtika z masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS). Ločene oblike kemoterapevtika smo kvantificirali s tehniko po-kolonskega izotopskega redčenja. Preučevali smo kinetiko vezave rutenijeve spojine (H2im)[trans-Ru(III)Cl4(Him)2], KP418 in novo sintetizirane rutenijeve spojine chlorido( $\eta$ 6-p-cymene)(nalidixicato- $\kappa$ 2O,O)Ru(II) v vzorcih človeškega seruma.                            |
|              | ANG | An important step in pharmacological characterisation of a candidate drug is the study of the drugs interactions with serum proteins. In the present work, conjoint liquid chromatography (CLC) was used for separation of ruthenium (Ru)-based drug candidates in human serum. CIM Protein G and CIM DEAE disks were assembled together in a single housing forming a CLC monolithic column. During isocratic elution immunoglobulins (IgG) were retained by the Protein G disk enabling subsequent separation of unbound Ru species from Ru species bound to human serum transferrin (Tf) and albumin (HSA) on the CIM DEAE disk. Protein elution was followed on-line with UV detection at 278 nm, while the separated Ru species were monitored and quantified by post-column isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry (ID-ICP-MS). The instrumental set-up enabled fast two-dimensional separation by affinity and ion-exchange modes to be carried out in a single chromatographic run. Two Ru-based chemotherapeutics: a newly synthesised compound chlorido( $\eta$ 6-p-cymene)(nalidixicato- $\kappa$ 2O,O)Ru(II) and (H2im)[trans-Ru(III)Cl4(Him)2] (KP418), which is currently undergoing preclinical studies, were investigated. |
| Objavljeno v |     | Elsevier; Journal of chromatography. A; 2014; Vol. 1371; str. 168-176; Impact Factor: 4.258; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.155; A': 1; WoS: CO, EA; Avtorji / Authors: Martinčič Anže, Milačič Radmila, Vidmar Janja, Turel Iztok, Keppler Bernhard K., Ščančar Janez  |
| Tipologija   |     | 1.01 Izvirni znanstveni članek  |

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

|    |                            |  |
|----|----------------------------|--|
|    | Družbeno-ekonomski dosežek |  |
| 1. | COBISS ID                  | 35605509 Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov                     | SLO Sinteza in karakterizacija rutenijevih koordinacijskih spojin z N-oksidi   |
|    |                            | ANG Synthesis and characterization of ruthenium coordination compounds with N-oxides   |
|    | Opis                       | SLO V povezavi s projektom je bilo izdelanih več diplomskih del (pod mentorstvom sodelujočih raziskovalcev). Izpostavili bi delo Žige Udeta, ki je pripravil več zanimivih rutenijevih spojin, ki jih raziskujemo še naprej. Poudarili bi, da je študent po diplomi odšel na |

|    |              |  |   |
|----|--------------|--|---|
|    |              |  | doktorski študij na Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI, Dublin) k mentorici dr. C. Marmion.   |
|    |              | ANG  | Several graduate works (diplomas) were prepared on the project topic (under the supervision of involved researchers). Among these we would expose the work of Žiga Ude who prepared a number of interesting ruthenium compounds that are now studied further. We would stress that the student later started his Ph.D. studies at Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI, Dublin) under the supervision of Dr. C. Marmion.  |
|    | Šifra        | D.10 Pedagoško delo  |   |
|    | Objavljeno v | [Ž. Ude]; 2011; X, 72 str.; Avtorji / Authors: Ude Žiga  |   |
|    | Tipologija   | 2.11 Diplomsko delo  |   |
| 2. | COBISS ID    | 36196869   | Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | SLO  | Rutenijevi kompleksi s kinoloni: študija vpliva spremembe koordinacijskega mesta liganda na fizikalno-kemijske in biološke lastnosti spojine  |
|    |              | ANG  | Ruthenium complexes with quinolones: study of changes in ligand coordination site to physico-chemical and biological properties of compounds  |
|    | Opis         | SLO  | Na predavanju in v znanstvenem prispevku v zborniku konference sta raziskovalca Jakob Kljun in Iztok Turel predstavila preteklo in tekoče raziskovalno delo skupine na področju sinteze in fizikalnokemijske karakterizacije in preliminarne biološke evalvacije rutenijevih koordinacijskih spojin. Poseben poudarek je bil na spremembah koordinacijske sfere rutenija na biološke lastnosti rutenijevih kompleksov. Pomen predavanja je tudi v tem da strokovni javnosti prikaže nova dognanja s področja koordinacijske kemije.   |
|    |              | ANG  | Researchers Jakob Kljun and Iztok Turel held a lecture (a scientific conference contribution was also included in the book of abstracts) in which the past and current research of the research group was presented. The lecture included the presentation and discussion about the synthesis, physicochemical characterization and preliminary biological evaluation of ruthenium coordination compounds. The emphasis was on the influence of the changes in coordination sphere of ruthenium on the biological properties of ruthenium complexes. The aim of the lecture was also to inform the professional audience with the newest results from the coordination chemistry field. |
|    | Šifra        | B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci   |   |
|    | Objavljeno v | FKKT; Slovenski kemijski dnevi 2012, Portorož, 12.-14. september 2012; 2012; Str. [1-7]; Avtorji / Authors: Kljun Jakob, Turel Iztok |   |
|    | Tipologija   | 1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci   |   |
| 3. | COBISS ID    | 262225408  | Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | SLO  | Elektrokemoterapija z rutenijevimi spojinami in vitro in in vivo  |
|    |              | ANG  | Electrochemotherapy with ruthenium compounds in vitro and in vivo   |
|    | Opis         | SLO  | Mlada raziskovalka Rosana Hudej je pod mentorstvom prof. I. Turela in prof. M. Čemažar (ki oba sodelujeta na projektu) uspešno zaključila svoje doktorsko delo, ki je obravnavalo elektrokemoterapijo z rutenijevimi spojinami in vitro in in vivo. Omeniti velja tudi, da se je doktorantka po tem zaposlila v podjetju Bia, in tudi po tem uspešno sodelovala pri našem projektu.   |
|    |              | ANG  | Young researcher Rosana Hudej successfully finished her Ph.D. study on electrochemotherapy with ruthenium compounds in vitro and in vivo. The supervisors of her work were professors I. Turel and M. Čemažar who are also members of project group. It is worth to note that later R. Hudej was  |

|    |              |  |
|----|--------------|--|
|    |              | employed in the Bia company but was still involved in the work in our project.   |
|    | Šifra        | D.09 Mentorstvo doktorandom  |
|    | Objavljeno v | [R. Hudej]; 2012; 119 f.; Avtorji / Authors: Hudej Rosana  |
|    | Tipologija   | 2.08 Doktorska disertacija   |
| 4. | COBISS ID    | 36690949 Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | <i>SLO</i> Intervju na nacionalnem radiu.  |
|    |              | <i>ANG</i> National radio interview.   |
|    | Opis         | <i>SLO</i> Na povabilo novinarja Štefana Kutoša sem predstavil svoje raziskovalno delo na področju kovinskih kompleksov.   |
|    |              | <i>ANG</i> I was asked by journalist Štefan Kutoš to present my research work on metal complexes.  |
|    | Šifra        | B.06 Drugo   |
|    | Objavljeno v | Podobe znanja: dr. Iztok Turel : Radio Slovenija, Tretji program ARS, 28. maj, 2013  |
|    | Tipologija   | 3.11 Radijski ali TV dogodek   |
| 5. | COBISS ID    | 27382311 Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | <i>SLO</i> Porazdelitev potencialnih rutenijevih kemoterapevtikov v humanem serumu z 2D monolitno kromatografijo   |
|    |              | <i>ANG</i> Speciation of Ru-based candidate chemotherapeutic drugs in human serum with 2D monolithic chromatography  |
|    | Opis         | <i>SLO</i> Združeno monolitno tekočinsko kromatografijo (CLC) povezano z UV ter masno spektrometrijo (ICP-MS) smo uporabili za določitev porazdelitve Pt v vzorcih človeškega krvnega seruma, ki smo mu dodali različne kemoterapevtike na osnovi Pt. CLC kromatografsko kolono smo sestavili iz afinitetnega in anionsko izmenjalnega monolitnega diska. Omogoča ločbo različnih kemijskih oblik Pt v enem koraku. Za kvantifikacijo ločenih zvrsti smo uporabili tehniko po-kolonskega izotopskega redčenja. Razvita metoda se lahko uporabi v predkliničnih in kliničnih raziskavah interakcije ter porazdelitve različnih kemoterapevtikov na osnovi kovinskih ionov.  |
|    |              | <i>ANG</i> Conjoint liquid chromatography (CLC) on monolithic convective interaction media (CIM) disks coupled on-line to UV and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) detectors was used in speciation analysis of Pt in human serum spiked with Pt-based chemotherapeutics. CIM Protein G and CIM DEAE disks were assembled together in a single housing forming a CLC monolithic column. Such a set-up allows rapid two-dimensional separation by affinity and ion-exchange (IE) modes to be carried out in a single chromatographic run. Separated Pt species were quantified by post-column isotope dilution—ICP-MS. The method developed may be reliably applied in preclinical and clinical studies of the kinetics of the interaction and distribution of different metallodrugs with proteins in blood serum. |
|    | Šifra        | B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci   |
|    | Objavljeno v | RACI = Royal Australian Chemical Institute; Delegate handbook; 2013; Str. 126; Avtorji / Authors: Martinčič Anže, Seršen Sara, Turel Iztok, Milačič Radmila, Ščančar Janez   |
|    | Tipologija   | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci  |

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

Dodatni članki, ki jih zaradi omejitev prostora ni bilo mogoče vpisati pod točko 7:

1. A. Rilak, I. Bratsos, E. Zangrando, J. Kljun, I. Turel, Ž. D. Bugarčič, E. Alessio, Factors that influence the antiproliferative activity of half sandwich RuII-[9]aneS3 coordination compounds: activation kinetics and interaction with guanine derivatives, Dalton Transactions, 41, 11608-11618 (2012).
2. A. Martinčič, R. Milačič, M. Čemažar, G. Serša, J. Ščančar, The use of CIM-DEAE monolithic chromatography coupled to ICP-MS to study the distribution of cisplatin in human serum, Analytical methods, 4, 780-790 (2012).
3. S. Seršen, J. Kljun, F. Požgan, B. Štefane, I. Turel, Novel organoruthenium(II)  $\beta$ -diketonates as catalysts for ortho-arylation via C-H activation, Organometallics, 32, 609–616 (2013).
4. J. Kljun, A. J. Scott, T. Lanisnik Rizner, J. Keiser, I. Turel, Synthesis and biological evaluation of organoruthenium complexes with azole antifungal agents. First crystal structure of a tioconazole metal complex, Organometallics, 33, 1594–1601 (2014).
5. M. Gobec, J. Kljun, I. Sosić, I. Mlinarič-Rascan, M. Ursic, S. Gobec, I. Turel, Structural Characterization and Biological Evaluation of a Cloroquinol–Ruthenium Complex with Copper-Independent Antileukaemic Activity, Dalton Transactions, 43, 9045 – 9051 (2014).

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

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>2</sup>

SLO

Za razumevanje procesov v naravi je ključno poznati odnos struktura-lastnost (biološko, fizikalno, kemijsko idr.). Na dolgi rok nam lahko raziskave sintez in struktur kovinskih kompleksov omogočijo napovedovanje topologije molekul. To pa v idealnem primeru lahko vodi celo do racionalne priprave materialov z značilnimi uporabnimi lastnostmi (npr. novih zdravil). Na drugi strani lahko strukturne študije pomagajo pri razjasnitvi mehanizmov delovanja zdravil, ki so često le delno pojasnjeni.

S povezavo med kemijsko in tridimenzionalno strukturo molekule in njeno biološko aktivnostjo se ukvarja metoda SAR («structure activity relationship»). Z njo smo zmožni določiti kemijske skupine, ki so sposobne sprožiti določen efekt v organizmu. V naši študiji smo spreminjali določene skupine v analognih rutenijevih spojinah in testirali kako to vpliva na biološke učinke. Verjamemo da lahko naši rezultati prinesejo nove poglede na povezave med strukturo in aktivnostjo pri rutenijevih protirakavih spojinah. Rezultati testov encimske inhibicije in citotoksičnosti naših testiranih spojin sicer niso idealni, nam pa dajejo prve indikacije o povezavi strukture spojin z aktivnostjo, ki je v splošnem eden od naših ciljev. Na osnovi pridobljenih rezultatov smo tako dobili informacije, ki bodo v bodoče pomagale pri modificiranju struktur ligandov, s katerimi bi dobili še boljše rezultate.

V primeru uspešne priprave monokristalov smo strukture spojin v trdnem stanju določili in rezultate natančno analizirali. Vsi novi anorgansko-organski 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. To brez dvoma prispeva k razvoju ostalih temeljnih znanosti. Da bi bolje razumeli mehanizem delovanja rutenijevih spojin smo skušali določiti tudi kako interagirajo s celičnimi komponentami (nukleinske kisline, proteini). Potrdili smo, da do interakcije vsekakor pride. Tovrstni rezultati so zelo pomembni za boljše razumevanje delovanja potencialnih zdravil.

Ponovno bi radi poudarili da smo uporabljali 3R strategijo (zamenjava, zmanjšanje, izboljšanje eksperimentov z živalmi) med tem projektom. Z uporabo te strategije smo pokazali, da se resno zavedamo odnosa javnosti do poskusov z živalmi in tudi po zahtevi po znižanju stroškov eksperimentov.

Za farmakokinetske študije rutenijevih spojin, je partnerska skupina na IJS razvila metode kemijske speciacijske analize s katerimi lahko določimo porazdelitev spojine med njeno nevezano obliko in tiste vezane na različne serumske beljakovine. Metoda bo zelo uporabna pri podobnih študijah, ki jih načrtujemo v prihodnje, verjamemo pa da je zanimiva tudi za druge

raziskovalce, ki se ukvarjajo s podobnimi tematikami.

ANG

The structure-property (biological, physical, chemical, etc.) relationships are crucial for understanding different natural processes. On the long run, the research on synthesis and structure of metal complexes may well enable us to actually predict the topology of molecules. This can ideally, lead to the rational design of materials for specific applications (e.g. new drugs). On the other hand the structure studies can also help in elucidating drugs mechanisms of action - which in many cases are only partially explained. The relationship between the chemical and three-dimensional structure of a molecule and its biological activity is called structure-activity relationship (SAR). With this method we are able to determine the chemical groups that are responsible for evoking a target biological effect in the organism. In our study we inserted new chemical groups into analogous ruthenium complexes and tested how this affected their biological effects. We believe our results may bring new insights in structure-activity relationships of ruthenium anticancer compounds. Our results of biological tests (enzyme inhibition, cytotoxicity) for our tested compounds are not ideal. Still they gave us first indications about the relation between the structure of compounds and biological activity, which was (and still is) our important goal. From the collected results we have acquired important information which will help us to modify the structures of ligands with which better results might be obtained.

In the case of successful single-crystal preparation the structures of compounds in the solid state was analyzed in detail. All new inorganic-organic structural data are stored in the Cambridge Structural Database (CSDB) and are thus available to other researchers all over the world, so that they can use the information in their own research. In this way we will indirectly contribute also to the development of other basic sciences.

We have also determined how the tested ruthenium compounds interact with cellular components (such as nucleic acids and proteins), as well as with their potential targets outside the cells, with the aim of understanding their mechanisms of action. We have confirmed that such interactions occurred which is also important for better view of the mode of action of metallodrugs.

We would again like to stress that 3R strategy (replacement, reduction and refinement of experiments on animals) was used during this project. With this we would like to show that we take seriously public concern about the use of animals in science and also the request to reduce cost of experiments.

As a part of pharmacokinetics investigation of ruthenium compounds, our partners from IJS developed speciation analysis to investigate its distribution in human serum among un-bound species and those bound to major serum proteins. The method will be very useful also for similar studies that we plan in the future but also for the researchers dealing with similar systems.

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

SLO

Zaključeni projekt ni bil pomemben samo za razvoj temeljne znanosti temveč je omogočal tudi vključitev do- in podiplomskih študentov v raziskovalno delo ter s tem prenos znanja in izkušenj na mlajše raziskovalce. Vse to lahko udeleženci kasneje koristno uporabijo v njihovih profesionalnih karierah. Dodatno so tovrstne raziskave direktno povezane s številnimi predmeti na do- in podiplomskih programih sodelujočih fakultet z Univerze v Ljubljani. V okviru projekta je prišlo do več izmenjav raziskovalcev med mednarodnimi laboratoriji, ki so bili vključeni v ta projekt (npr. COST "Short term scientific missions"; obiski v okviru bilateralnih povezav). Menimo, da je to še posebej koristno za mlade raziskovalce. Takšni obiski so izjemno pomembni pri razvoju kariere mladih, saj jim tudi omogočajo, da izkoristijo znanje in aparature tujih institucij, ki v Sloveniji niso na voljo. Ponosni smo tudi da sta bili na tematiki projekta uspešno zaključeni tudi dve doktorski disertaciji. Rosana Hudej je po doktoratu dobila zaposlitev v podjetju BIA, Jakob Kljun pa je pridobil podoktorski projekt ARRS in nadaljuje s svojim delom v laboratorijih prof. I. Turela.

Ker so nekateri naši tuji partnerji iz sosednjih srednjeevropskih držav, je bil ta projekt pomemben tudi za nadaljnji razvoj regijske kohezije in sodelovanja v okviru CEI (Central European Initiative) in AAD (Alps Adria Danube). Pridobljeni rezultati in dobro razvito sodelovanje med projektom povečujejo naše možnosti za uspešno sodelovanje v novih

evropskih pa tudi drugih mednarodnih razpisih.

ANG

The described project was not important only for the development of basic science but allowed also to involve undergraduate and postgraduate students in the research work and to transfer the knowledge and experiences to the younger researchers. All these could later be used in their professional careers. In addition, this research is directly related to a number of subjects of the programs of undergraduate and postgraduate study at participating faculties of the University of Ljubljana. During the project several exchanges of researchers between the international labs involved in this project occurred (e.g. COST "Short term scientific missions"; visits within the bilateral projects). This is especially useful for younger researchers. Such cross-disciplinary training visits are of benefit in the career development of early stage researchers and also enables them to use knowledge and facilities of foreign partners that are not available in Slovenia. We are also proud that two doctoral theses were successfully finished on the project topics. After finishing her Ph.D. Rosana Hudey was employed in a company BIA whereas Jakob Kljun obtained a postdoctoral ARRS project and continues with his work in the labs of Prof. I. Turel.

Due to the involvement of particular foreign researchers, this project is important for further development of regional cohesion and cooperation within CEI (Central European Initiative) countries and AAD (Alps Adria Danube) region. The results generated and collaboration further advanced within the proposed project clearly increases our possibilities to successfully participate in competitive calls of the European Commission but also in other international project calls.

#### 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="text"/>                        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <b>G.03</b> | <b>Tehnološki razvoj</b>                           |                       |                       |                       |                       |  |
| G.03.01.    | Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| G.03.02.    | Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| G.03.03.    | Uvajanje novih tehnologij                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
|             |  |                       |                       |                       |                       |  |

|              |  |  |                       |                       |                       |                       |  |
|--------------|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| G.03.04.     | Drugo:   |  | <input type="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> |  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <b>G.06.</b> | <b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>                                       |  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <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>                           |  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <b>G.09.</b> | Drugo:   |  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |

**Komentar**

|  |
|--|
|  |
|--|

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

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

### 13. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>12</sup>

#### 13.1. Izjemni znanstveni dosežek

V priponki.

#### 13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

#### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za  
kemijo in kemijsko tehnologijo

Iztok Turel

### ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

13.3.2015

#### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/7

<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](#)

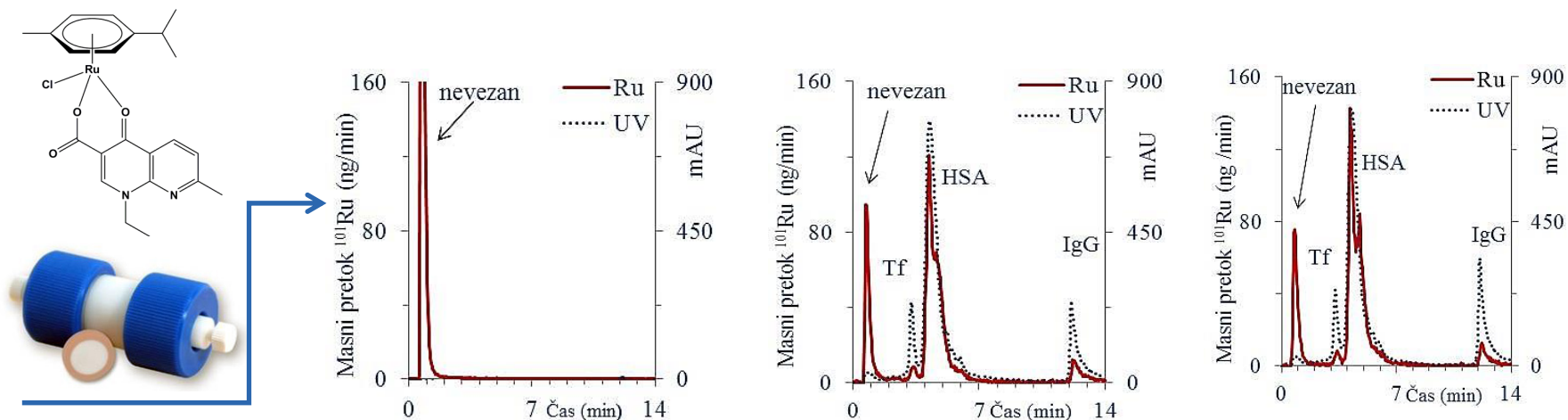
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

FF-84-5F-2F-E9-8C-9E-97-4B-26-DC-7B-29-32-47-32-41-8F-32-44

## **Priloga 1**

KEMIJA, Področje: 1.04

Dosežek 1: 1.01, Vir: A. Martinčič, R. Milačič, J. Vidmar, I. Turel, B.K. Keppler, J. Ščančar. New method for the speciation of Ru-based chemotherapeutics in human serum by conjoint liquid chromatography on affinity and anion-exchange monolithic disks. *Journal of Chromatography A*, 2014, 1371, 168-176. IF = 4.258, EA - chemistry, analytical; 6/76; A'



Preučevanje kinetike porazdelitve nove rutenijeve spojine s kemoterapevtskimi lastnostmi chlorido( $\eta^6$ -*p*-cymene)(nalidixicato- $\kappa^2O,O$ )Ru(II) med njeno nevezano in na glavne serumske proteine vezano obliko v človeškem serumu z združeno kromatografijo povezano z masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo:

Dvo-dimenzionalna ločba raztopine rutenijeve spojine chlorido( $\eta^6$ -*p*-cymene)(nalidixicato- $\kappa^2O,O$ )Ru(II) na združeni (CLC) monolitni koloni v vzorcih humanega seruma, ki smo jih inkubirali v različnih časovnih intervalih z rutenijevo spojino chlorido( $\eta^6$ -*p*-cymene)(nalidixicato- $\kappa^2O,O$ )Ru(II). Kromatografski ločbi serumskih proteinov smo sledili z UV (278 nm) detekcijo, ločenim zvrstem rutenija pa z merjenjem razmerja izotopov  $m/z$  99 in 101 z masno spektrometrijo z induktivno sklopljeno plazmo (ICP-MS).