

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/88



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P3-0043
<b>Naslov programa</b>	Molekularni mehanizmi razvoja in delovanja skeletne mišice Molecular Mechanisms underlying development and function of the skeletal muscle
<b>Vodja programa</b>	21806 Matej Podbregar
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	30600
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 1613 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

SLO

Program je vključeval dva podprograma, podprogram A se je izvajal na Inštitutu za anatomijo, podprogram B pa na Inštitutu za patološko fiziologijo Medicinske fakultete UL.

V okviru podprograma A, ki proučuje morfologijo normalnih in bolezensko spremenjenih skeletnih mišic, smo razvili metode za 2D in 3D analizo kapilar in določanje profila mišičnih vlaken. Ugotovili smo razlike v kapilarizaciji med mišicami z različno funkcijo in starostno preoblikovanje kapilarne mreže. V humanih mišicah s posebno funkcijo, kot so mišice grla in zrkla smo prvi dokazali prisotnost MyHC-2b, v mišicah masseter in sternocleidomastoideus smo proučili s starostjo povezane spremembe, v diafragmi pa določili vzorec izražanja MyHC. Dokazali smo pomen določanja mRNA za disferlin v diagnostiki, opisali potencialni biomarker za mitohondrijske miopatije in proučili izražanje MyHC pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo po rehabilitaciji. V mišicah podgan smo dokazali, da karcinogen, plavanje in visokolipidna prehrana večinoma sprožijo neznatne pretvorbe tipov mišičnih vlaken ter da aksonotmeza v hitri mišici podgane sproži večje spremembe v izražanju MyHCs in več hibridnih vlaken kot nevrotmeza, dolžina kapilar pa se pri obeh tipih denervacije spremeni. Pri prašiču smo ugotovili, da ultrazvočni gel, apliciran ob periferni živec med področno anestezijo izzove vnetni odgovor v epinevriju in perinevriju.

V okviru podprogram B smo raziskave izvedli v dveh smereh. V študij mehanizmov zgodnjega razvoja skeletne mišice in živčnomišičnega stika pri človeku smo ugotovili, da agrin, pospešuje razvoj mišice na večih ravneh. Preučevali smo tudi vpliv nekaterih toksičnih substanc na razvoj in regeneracijo človeške skeletne mišice. Na modelu človeške mišice, oživčene in vitro, smo ugotovili prisotnost amoditoksina A v predelu končičev motoričnih nevronov, kar je pomembno za razlago njegovih učinkov. V sodelovanju z raziskovalci-kliniki smo ugotovili, da glukokortikoidi v in vitro razmerah zmanjšujejo učinek sugamadeksa, ki se uporablja v anesteziji. V študijah mehanizmov prek katerih izbrana patološka stanja vplivajo na mišično regeneracijo pri človeku smo ugotovili, da statini modulirajo konstitutivno in spodbujeno izločanje citokinov. Razvili postopke za preučevanje znotrajceličnih signalnih mehanizmov povezanih z izločanjem in učinki IL-6 in ugotovili, da na te mehanizme vplivajo tudi rastni dejavniki. V študiji miopatije kritično bolnih smo ugotovili, da sta v humanih mioblastih mehanizma sprožena prek HIF in prek glukokortikoidnega stresnega odziva funkcionalno ločena. Preučili smo tudi vlogo apoptoze v fazi proliferacije humanih mioblastov in še posebej vpliv hipoksije na ta proces. Preučevali smo tudi vpliv etanola na mehanizme, ki so prek IL-6 vpleteni v regeneracijo človeške skeletne mišice.

Raziskovalni cilji programa so bili v celoti izpolnjeni, na nekaterih mestih smo raziskave tudi razširili.

ANG

Two working groups, the group A at the Institute of Anatomy and the group B at Institute of pathophysiology, Faculty of Medicine UL participate in the research programme.

Working group A, which investigates the morphology of normal and diseased skeletal muscles, developed methods for 2D and 3D analysis of capillaries and classification of muscle fibres. We described different capillarization of muscles with diverse function and age-dependent transformation of the capillary network. In specialized human muscles, such as laryngeal and extraocular ones, we were the first to reveal the presence of MyHC-2b, in the masseter and the sternocleidomastoideus muscle we demonstrated the age-related changes, and in the diaphragm we studied the pattern of MyHC expression. We have proven the importance of disferlin mRNA for diagnostics, described the potential biomarker for mitochondrial myopathy and examined the expression of MyHCs after rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease. In rat muscles we demonstrated that the carcinogen, swimming and high-lipid diet mostly induced non-significant fibre type transformation. We demonstrated that the axonotmesis caused more extensive alterations in the MyHC expression and higher proportion of hybrid fibres in the rat fast muscle than the neurotmesis; after 4 weeks the length of capillaries altered in both types of denervation. We found that the ultrasound gel, applied during regional anaesthesia adjacent to the peripheral nerve, induces an inflammatory response in the epineurium and perineurium.

Working group B conducted research in two directions. I. Investigations of the mechanisms underlying development of human skeletal muscle and neuromuscular junction (NMJ) formation. We found that agrin promotes several aspects of muscle development. We detected neurotoxin amoditoxin A in the motor nerve endings in the in vitro innervated human muscle. In collaboration with anaesthesiologists we studied the influence of glucocorticoid therapy on the effects of sugamadex. II. Investigations of the mechanisms underlying the effects of selected pathological conditions on the regeneration process in the human skeletal muscle. Here we found that statins modulates secretion of cytokines from the precursors of human

muscle regeneration. In our research of signalling pathways underlying IL-6 secretion and actions we found that these pathways are also influenced by growth factors and conditions. We demonstrated that under hypoxic conditions muscle cells express HIF and HIF-mediated adaptation is functionally separated from the glucocorticoid-mediated adaptation to stress. We also studied the role of apoptosis in the myoblast proliferation under normal and hypoxic conditions. Additionally we studied the effects of ethanol on the IL-6 related mechanisms underlying human muscle regeneration.

Research programme was conducted and completed in accordance to the work plan and set research objectives.

### **3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)<sup>2</sup>**

SLO

**Podprogram A:** Poročilo je razdeljeno po točkah, podanih v prijavi.

**I. Razvoj metodologije za določanje profilov tipov mišičnih vlaken, oceno prekrvljenosti in za 3D prikaz kapilar ob tipih vlaken.** S sodelavci Češke akademije znanosti smo ovrednotili 2D in 3D metode za ocenjevanje gostote kapilarne mreže in zmanjšali napake, ki nastanejo zaradi priprave tkiva. Vpeljali smo novejšje postopke (sledenje kapilar v virtualnem prostoru, avtomatsko segmentacijo kapilar in 3D vizualizacijo kapilar ob mišičnih vlaknih) nato pa z njimi v humani mišici masseter ugotovili starostno preoblikovanje kapilarne mreže. Razvili smo sistem za določanje profila mišičnih vlaken iz serije različno obarvanih tkivnih rezin in ga uporabili pri točki-III.

**IIa. Plastičnost mišice vastus lateralis pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)** Po treningu smo ugotovili povečanje deleža hibridnih vlaken 2a2x in povečanje deleža MyHC-2a. Testi telesne zmogljivosti in vprašalniki o kvaliteti življenja ter težki sapi so pokazali izboljšanje. **IIb. Plastičnost podganjih eksperimentalnih mišic** V sodelovanju s češkimi kolegi smo dokazali interaktivni vpliv vrste inervacije in tiroidnega statusa gostitelja na pretvorbo tipov vlaken v počasni mišici podgane, presajeni v hitro mišico. Pri podganah z eksperimentalno induciranim karcinomom kolona, smo ugotovili, da so karcinogen dimetilhidrazin, plavanje in visoko-lipidna prehrana večinoma sprožili statistično neznačilne pretvorbe tipov mišičnih vlaken, katerih smer je bila hkrati odvisna od posameznega dejavnika in vrste mišice (v pripravi za objavo).

**III. Ekspresija MyHC in njihovih mRNA prepisov v mišicah velikih sesalcev, predvsem v mišicah s posebno funkcijo** V humanih ekstraokularnih in grlnih mišicah smo prvi dokazali prisotnost MyHC-2b, ki v velikih skeletnih mišicah ni izražena. V kostalnem delu trebušne prepone smo ugotovili višje deleže MyHC-1 in nižje deleže MyHC-2x ter izrazito manjša vlakna kot v mišici vastus lateralis. Prvi smo proučili vzorec izražanja izoblik MyHC v mišici sternocleidomastoideus pri mladih zdravih moških in prvi dokazali, da se delež vlaken, ki izražajo MyHC-neo v mišici masseter s starostjo manjša.

**IV. Prilagoditev kapilarne mreže, histološke zgradbe in presnove skeletne mišice na različen tip denervacije** Razvili smo novo metodo za prikaz kapilar ob močno atrofičnih in hibridnih vlaknih, ki so pogosta v denerviranih mišicah. Aksonotmeza v hitri mišici podgane poveča delež hibridnih vlaken in sproži angiogenezo, nevrotmeza pa zmanjša gostoto kapilar.

**V. Vnetni odgovor po vnosu ultrazvočnega gela v skeletno mišico in ob periferni živec pri prašičih.** V raziskavi, ki smo jo naknadno vključili v program in je sodelovanje več mednarodnih ustanov, smo ugotovili, da ultrazvočni gel sproži

vnetni odgovor v/ob perifernem živcu, ne pa v skeletni mišici.

**VI.** Raziskave na bolezensko spremenjenih mišicah smo razširili in v sodelovanju z bolnišnicama Sant Pau in Sant Joan de Deu v Barceloni dokazali pomen **mRNA za disferlin** v diagnostiki in opisali **potencialni biomarker za mitohondrijske miopatije** v dveh člankih.

**Podprogram B:** Raziskave smo izvajali v skladu s programom pri čemer smo se povezovali tudi z drugimi raziskovanimi skupinami doma in v tujini in tako prispevali k vpetosti raziskav v širši znanstveni prostor. Poudarek je bil tudi na povezovanju laboratorijskih raziskav s kliničnimi problemi. Raziskave so potekale v smereh, napovedanih v programu:

**I. Študij mehanizmov, ki uravnavajo zgodnji razvoj skeletne mišice in živčnomišičnega stika pri človeku: Ia. Raziskave mehanizmov, ki uravnavajo razvoj človeške skeletne mišice na ravni njene vzdražnosti.** Izvajali smo jih v sodelovanju z skupinami z Univerze v Trstu, New York University in Karolinska Institutet. Ugotovili smo, da agrin, poleg sinaptogeneze ŽMS, pospešuje razvoj mišice tudi na drugih ravneh, vključno z njeno vzdražnostjo in da ima pri tem stične točke z nekatalitičnimi funkcijami acetilholinesteraze. Preučevali smo tudi vpliv nekaterih toksičnih substanc na razvoj in regeneracijo človeške skeletne mišice. **Ib. Raziskave mehanizmov delovanja nevrotoksinov v nastajajočem ŽMS.** V sodelovanju z raziskovalci iz IJS smo na modelu človeške mišice, oživčene *in vitro*, ugotovili prisotnost amoditoksina A v predelu končičev motoričnih nevronov, kar je pomembno za razlago njegovih učinkov. V sodelovanju z raziskovalci-anesteziologi iz UKC, Ljubljana smo ugotovili, da glukokortikoidi v *in vitro* razmerah zmanjšujejo učinek sugamadeksa, ki se uporablja pri operiranih bolnikih za ponovno vzpostavitev ŽMS prenosa po mišični relaksaciji z blokatorji ŽMS.

**II Študij mehanizmov prek katerih izbrana patološka stanja vplivajo na mišično regeneracijo pri človeku: IIa. Učinki pro- in antivnetnih dejavnikov na citokinsko signaliziranje v zgodnjih fazah mišične regeneracije.** Ugotovili smo, da statini modulirajo konstitutivno in z LPS spodbujeno izločanje IL-6 in TNF-alfa iz prekursorjev regeneracije človeške mišice. V sodelovanju z univerzo Karolinska in Baker Heart Institute smo razvili postopke za preučevanje znotrajceličnih signalnih mehanizmov povezanih z izločanjem in učinki IL-6 in ugotovili, da na te mehanizme vplivajo tudi rastni dejavniki. **IIb. Hipoksija.** Hipoksično-ishemična okvara je najpogostejša oblika poškodbe v klinični medicini. Kot posledica raznih šokovnih stanj lahko pripelje do miopatije kritično bolnih. V teh razmerah pride prek ekspresije transkripcijskega dejavnika HIF (angl. *hypoxia-inducible factor*), do adaptacijskih sprememb v celicah. Ugotovili smo, da sta v humanih mioblastih mehanizma sprožena prek HIF in prek glukokortikoidnega stresnega odziva funkcionalno ločena. Preučili smo tudi vlogo apoptoze v fazi proliferacije humanih mioblastov in še posebej vpliv hipoksije na ta proces.

**IIc. Alkoholna miopatija.** Stanje prizadene 40-60% alkoholikov in povzroči do 20% izgubo mišične mase. Preučevali smo vpliv etanola na mehanizme, ki so prek IL-6 vpleteni v regeneracijo človeške skeletne mišice. Iz te teme je študentka medicine izdelala nalogo, ki je l. 2009 prejela fakultetno nagrado MF.

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

SLO

##### Podprogram A

**I. Razvoj metodologije za določanje profilov tipov mišičnih vlaken, oceno prekrvljenosti in za 3D prikaz kapilar ob vlaknih** Program dela smo v celoti realizirali in programska orodja uporabljamo v raziskavah. Rezultate smo prikazali na mednarodnih srečanjih in v revijah z IF objavili 7 člankov.

**IIa. Plastičnost mišice vastus lateralis pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)** Analiza biopsijskih vzorcev in klinična evalvacija pacientov s KOPB sta zaključeni. V teku je izdelava publikacije.

**IIb. Plastičnost podganjih eksperimentalnih mišic** V okviru teh raziskav smo objavili 1 članek v reviji z IF, drugi je v pripravi.

**III. Ekspresija MyHC in njihovih mRNA prepisov v mišicah velikih sesalcev, predvsem v mišicah s posebno funkcijo** Raziskave smo zaključili in jih delno objavili v 6 člankih z IF. V teku je priprava objave preostalih rezultatov.

**IV. Prilagoditev kapilarne mreže, histološke zgradbe in presnove skeletne mišice na različen tip denervacije** V okviru teh raziskav smo objavili 1 članek v reviji z IF, drugi je v pripravi.

**V. Vnetni odgovor po vnosu ultrazvočnega gela v skeletno mišico in ob periferni živec pri prašičih** Raziskavo smo zaključili in rezultate objavili v reviji z IF.

#### **Podprogram B:**

**I. Študij mehanizmov, ki uravnavajo zgodnji razvoj skeletne mišice in živčnomišičnega stika pri človeku:**

**Ia. Raziskave mehanizmov, ki uravnavajo razvoj človeške skeletne mišice na ravni njene vzdražnosti** Program te smeri smo izvedli. Rezultate smo prikazali na mednarodnih srečanjih in objavili kot poglavje v knjigi založbe Elsevier in v 8 člankih v revijah z IF, med temi v eni z IF 9,43. Sodelovanje z skupino iz Trsta je bilo v obd. 2011-13 podprto tudi z bilat. projektom (BI-IT-11-13-009), ki je omogočal izmenjave raziskovalcev obeh skupin.

**Ib. Raziskave mehanizmov delovanja nevrotoksinov v nastajajočem ŽMS** Program te smeri smo izvedli in razširili z raziskavami na področju blokatorjev ŽMS, ki so kot mišični relaksanti v rabi pri anesteziji bolnikov. Rezultati so bili prikazani na mednarodnih srečanjih in objavljeni v 3 člankih v revijah z IF, med temi z IF 3,30.

**II. Študij mehanizmov prek katerih izbrana patološka stanja vplivajo na mišično regeneracijo pri človeku:**

**IIa. Učinki pro- in antivnetnih dejavnikov na citokinsko signaliziranje v zgodnjih fazah mišične regeneracije.** Tudi program te smeri smo izvedli. Rezultate smo objavili v 6 člankih v revijah z IF, od teh v reviji z IF 6,56.

**IIb. Hipoksija** Tudi program te smeri smo v celoti izvedli in ga razširili z raziskavami možnosti, da bi merjenja plazemskega sulfida uporabili kot napovedni marker pri bolnikih s šokom, kar bi lahko bilo uporabno tudi v klinični praksi. Rezultate smo objavili v 5 člankih v revijah z IF, od teh v reviji z IF 3,28.

**IIc. Alkoholna miopatija** Tudi raziskave te smeri smo v celoti izvedli.

#### **5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>**

SLO

Podprogram A: bistvenih odstopanj od zastavljenega programa v podprogramu A ni bilo.

Podprogram B: odstopanj od zastavljenega programa v podprogramu B ni bilo.

V raziskovalni program P3-0043 "Molekularni mehanizmi razvoja in delovanja skeletne mišice" so v obdobju izvajanja program vključili

nekateri novi raziskovalci.
-----------------------------

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

Znanstveni dosežek														
1.	<table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>31243225</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td>SLO</td> <td>Deksametazon povzroči od koncentracije odvisno inhibicijo sugamadeksa v in vitro innerviranih primarnih kulturah mišičnih celic</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Opis</td> <td></td> <td> <p>Vzpostavitev in vzdrževanje mišične relaksacije ima ključen pomen med uvajanjem in vzdrževanjem splošne anestezije, vendar je ob koncu anestezije potrebno učinek mišičnih relaksantov (MR) izničiti, za kar imamo poleg zaviralcev acetilholinesteraze (AChE) v zadnjem času na voljo novo učinkovino, sugamadeks. Gre za nov koncept selektivne prekinitve živčnomišičnega bloka (ŽMB), povzročene z aminosteroidnimi MR. Ker se v anesteziologiji pogosto srečamo z bolniki, ki redno jemljejo glukokortikoide (GK), v nekaterih primerih pa jih zaradi njihovih učinkov dajemo celo med samo anestezijo, se ob tem poraja vprašanje ali bi GK zaradi svoje molekulske zgradbe, podobne aminosteroidnim MR, lahko vplivali na delovanje sugamadeksa.</p> <p>V in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic je bil v naši raziskavi prvič uporabljen rokuronij, ki je v 4 µM koncentraciji povzročil delni, v 10 µM koncentraciji pa popolni ŽMB. Ta koncentracija je višja od tistih, ki so jih uporabili v prejšnjih raziskavah na in vitro modelih z že vzpostavljenimi ŽMS. V skladu z opažanji drugih raziskovalcev, smo tudi v naši raziskavi pokazali, da so v kokulturah z de novo nastalimi ŽMS za doseganje enakih učinkov potrebne višje koncentracije učinkovin.</p> <p>Sugamadeks je v in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic izničil z rokuronijem povzročen ŽMB, pri čemer je bilo izničenje bolj učinkovito, ko smo uporabili 3-krat ekvimolarno koncentracijo sugamadeksa, kar sovpada z ugotovitvami prejšnjih raziskav. Tako kot rokuronij, je bil tudi sugamadeks za izničenje z aminosteroidnimi MR povzročene ŽMB v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami uporabljen prvič. Z našo raziskavo smo tako nakazali možnost uporabe rokuronija in sugamadeksa tudi v prihodnjih raziskavah v tem in vitro modelu.</p> <p>Dodajanje deksametazona v medij kokultur je zmanjšalo učinek sugamadeksa na izničenje ŽMB, povzročene z rokuronijem.</p> <p>Deksametazon je v odvisnosti od koncentracije vplival na delovanje sugamadeksa, njegov učinek na povrnitev kontrakcij s sugamadeksom je bil najbolj izrazit pri uporabi najvišje, supratrapevtske koncentracije (10 µM). S tem smo neposredno pokazali, da do interakcije med deksametazonom in sugamadeksom v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami dejansko pride, pri čemer se je naš model izkazal za primerne za raziskovanje vpliva raznih učinkovin na delovanje sugamadeksa.</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <p>Background: Corticosteroids are frequently used during anesthesia to provide substitution therapy in patients with adrenal insufficiency, as a first-line treatment of several life-threatening conditions, to prevent postoperative nausea and vomiting, and as a component of multimodal analgesia. For these last 2 indications, dexamethasone is most frequently used. Due to the structural resemblance between aminosteroid muscle relaxants and dexamethasone, concerns have been raised about possible corticosteroid inhibition in the reversal of neuromuscular block by sugammadex. We thus investigated the influence of dexamethasone on sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, which could be relevant in certain clinical situations. Methods: The unique co-</p> </td> </tr> </table>	COBISS ID	31243225	Vir: COBISS.SI	Naslov	SLO	Deksametazon povzroči od koncentracije odvisno inhibicijo sugamadeksa v in vitro innerviranih primarnih kulturah mišičnih celic	ANG	Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells	Opis		<p>Vzpostavitev in vzdrževanje mišične relaksacije ima ključen pomen med uvajanjem in vzdrževanjem splošne anestezije, vendar je ob koncu anestezije potrebno učinek mišičnih relaksantov (MR) izničiti, za kar imamo poleg zaviralcev acetilholinesteraze (AChE) v zadnjem času na voljo novo učinkovino, sugamadeks. Gre za nov koncept selektivne prekinitve živčnomišičnega bloka (ŽMB), povzročene z aminosteroidnimi MR. Ker se v anesteziologiji pogosto srečamo z bolniki, ki redno jemljejo glukokortikoide (GK), v nekaterih primerih pa jih zaradi njihovih učinkov dajemo celo med samo anestezijo, se ob tem poraja vprašanje ali bi GK zaradi svoje molekulske zgradbe, podobne aminosteroidnim MR, lahko vplivali na delovanje sugamadeksa.</p> <p>V in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic je bil v naši raziskavi prvič uporabljen rokuronij, ki je v 4 µM koncentraciji povzročil delni, v 10 µM koncentraciji pa popolni ŽMB. Ta koncentracija je višja od tistih, ki so jih uporabili v prejšnjih raziskavah na in vitro modelih z že vzpostavljenimi ŽMS. V skladu z opažanji drugih raziskovalcev, smo tudi v naši raziskavi pokazali, da so v kokulturah z de novo nastalimi ŽMS za doseganje enakih učinkov potrebne višje koncentracije učinkovin.</p> <p>Sugamadeks je v in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic izničil z rokuronijem povzročen ŽMB, pri čemer je bilo izničenje bolj učinkovito, ko smo uporabili 3-krat ekvimolarno koncentracijo sugamadeksa, kar sovpada z ugotovitvami prejšnjih raziskav. Tako kot rokuronij, je bil tudi sugamadeks za izničenje z aminosteroidnimi MR povzročene ŽMB v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami uporabljen prvič. Z našo raziskavo smo tako nakazali možnost uporabe rokuronija in sugamadeksa tudi v prihodnjih raziskavah v tem in vitro modelu.</p> <p>Dodajanje deksametazona v medij kokultur je zmanjšalo učinek sugamadeksa na izničenje ŽMB, povzročene z rokuronijem.</p> <p>Deksametazon je v odvisnosti od koncentracije vplival na delovanje sugamadeksa, njegov učinek na povrnitev kontrakcij s sugamadeksom je bil najbolj izrazit pri uporabi najvišje, supratrapevtske koncentracije (10 µM). S tem smo neposredno pokazali, da do interakcije med deksametazonom in sugamadeksom v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami dejansko pride, pri čemer se je naš model izkazal za primerne za raziskovanje vpliva raznih učinkovin na delovanje sugamadeksa.</p>		<p>Background: Corticosteroids are frequently used during anesthesia to provide substitution therapy in patients with adrenal insufficiency, as a first-line treatment of several life-threatening conditions, to prevent postoperative nausea and vomiting, and as a component of multimodal analgesia. For these last 2 indications, dexamethasone is most frequently used. Due to the structural resemblance between aminosteroid muscle relaxants and dexamethasone, concerns have been raised about possible corticosteroid inhibition in the reversal of neuromuscular block by sugammadex. We thus investigated the influence of dexamethasone on sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, which could be relevant in certain clinical situations. Methods: The unique co-</p>
COBISS ID	31243225	Vir: COBISS.SI												
Naslov	SLO	Deksametazon povzroči od koncentracije odvisno inhibicijo sugamadeksa v in vitro innerviranih primarnih kulturah mišičnih celic												
	ANG	Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells												
Opis		<p>Vzpostavitev in vzdrževanje mišične relaksacije ima ključen pomen med uvajanjem in vzdrževanjem splošne anestezije, vendar je ob koncu anestezije potrebno učinek mišičnih relaksantov (MR) izničiti, za kar imamo poleg zaviralcev acetilholinesteraze (AChE) v zadnjem času na voljo novo učinkovino, sugamadeks. Gre za nov koncept selektivne prekinitve živčnomišičnega bloka (ŽMB), povzročene z aminosteroidnimi MR. Ker se v anesteziologiji pogosto srečamo z bolniki, ki redno jemljejo glukokortikoide (GK), v nekaterih primerih pa jih zaradi njihovih učinkov dajemo celo med samo anestezijo, se ob tem poraja vprašanje ali bi GK zaradi svoje molekulske zgradbe, podobne aminosteroidnim MR, lahko vplivali na delovanje sugamadeksa.</p> <p>V in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic je bil v naši raziskavi prvič uporabljen rokuronij, ki je v 4 µM koncentraciji povzročil delni, v 10 µM koncentraciji pa popolni ŽMB. Ta koncentracija je višja od tistih, ki so jih uporabili v prejšnjih raziskavah na in vitro modelih z že vzpostavljenimi ŽMS. V skladu z opažanji drugih raziskovalcev, smo tudi v naši raziskavi pokazali, da so v kokulturah z de novo nastalimi ŽMS za doseganje enakih učinkov potrebne višje koncentracije učinkovin.</p> <p>Sugamadeks je v in vitro modelu oživčenih človeških mišičnih celic izničil z rokuronijem povzročen ŽMB, pri čemer je bilo izničenje bolj učinkovito, ko smo uporabili 3-krat ekvimolarno koncentracijo sugamadeksa, kar sovpada z ugotovitvami prejšnjih raziskav. Tako kot rokuronij, je bil tudi sugamadeks za izničenje z aminosteroidnimi MR povzročene ŽMB v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami uporabljen prvič. Z našo raziskavo smo tako nakazali možnost uporabe rokuronija in sugamadeksa tudi v prihodnjih raziskavah v tem in vitro modelu.</p> <p>Dodajanje deksametazona v medij kokultur je zmanjšalo učinek sugamadeksa na izničenje ŽMB, povzročene z rokuronijem.</p> <p>Deksametazon je v odvisnosti od koncentracije vplival na delovanje sugamadeksa, njegov učinek na povrnitev kontrakcij s sugamadeksom je bil najbolj izrazit pri uporabi najvišje, supratrapevtske koncentracije (10 µM). S tem smo neposredno pokazali, da do interakcije med deksametazonom in sugamadeksom v modelu z in vitro oživčenimi mišičnimi celicami dejansko pride, pri čemer se je naš model izkazal za primerne za raziskovanje vpliva raznih učinkovin na delovanje sugamadeksa.</p>												
		<p>Background: Corticosteroids are frequently used during anesthesia to provide substitution therapy in patients with adrenal insufficiency, as a first-line treatment of several life-threatening conditions, to prevent postoperative nausea and vomiting, and as a component of multimodal analgesia. For these last 2 indications, dexamethasone is most frequently used. Due to the structural resemblance between aminosteroid muscle relaxants and dexamethasone, concerns have been raised about possible corticosteroid inhibition in the reversal of neuromuscular block by sugammadex. We thus investigated the influence of dexamethasone on sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, which could be relevant in certain clinical situations. Methods: The unique co-</p>												

		<p>culture model of human muscle cells innervated in vitro with rat embryonic spinal cord explants to form functional neuromuscular junctions was first used to explore the effects of 4 and 10 miM rocuronium on muscle contractions, as quantitatively evaluated by counting contraction units in contraction-positive explant co-cultures. Next, equimolar and 3-fold equimolar sugammadex was used to investigate the recovery of contractions from 4 and 10 miM rocuronium block. Finally, 1, 100, and 10 miM dexamethasone (normal, elevated, and high clinical levels) were used to evaluate any effects on the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex. Results: Seventy-eight explant co-cultures from 3 time-independent experiments were included, where the number of contractions increased to 10 days of co-culturing. Rocuronium showed a time-dependent effect on depth of neuromuscular block (4 miM rocuronium: baseline, 10, 20 minutes administration; <math>P &lt; 0.0001</math>), while the dose-dependent effect was close to nominal statistical significance (4, 10 miM; <math>P = 0.080</math>). This was reversed by equimolar concentrations of sugammadex, with further and virtually complete recovery of contractions with 3-fold equimolar sugammadex (<math>P &lt; 0.0001</math>). Dexamethasone diminished 10 miM sugammadex-induced recovery of contractions from rocuronium-induced neuromuscular block in a dose-dependent manner (<math>P = 0.026</math>) with a higher sugammadex concentration (30 microM) being close to statistically significantly improving recovery (<math>P = 0.065</math>). The highest concentration of dexamethasone decreased the recovery of contractions by equimolar sugammadex by 26%; this effect was more pronounced when 3-fold equimolar (30 %M) sugammadex was used for reversal (48%). Conclusions: This is the first report in which the effects of rocuronium and sugammadex interactions with dexamethasone have been studied in a highly accessible in vitro experimental model of functionally innervated human muscle cells. Sugammadex reverses rocuronium-induced neuromuscular block; however, concomitant addition of high dexamethasone concentrations diminishes the efficiency of sugammadex. Further studies are required to determine the clinical relevance of these interactions.</p>
	ANG	
Objavljeno v		Elsevier Science; Anesthesia and analgesia; 2014; Vol. 118, no. 4; str. 755-763; Impact Factor: 3.422; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.231; A': 1; WoS: BA; Avtorji / Authors: Režonja Katja, Šoštarič Maja, Vidmar Gaj, Marš Tomaž
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	28925401 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Celokupni plazemski sulfid kot šokovni marker pri ne-kirurških odraslih bolnikih
	ANG	Total plasma sulfide as a marker of shock severity in nonsurgical adult patients
Opis	SLO	<p>Predhodne študije narejene na živalskih modelih in človeku so nakazale, da ima nivo plazemskega sulfida lahko pomembno vlogo v patofiziologiji šoka. Namen študije je oceniti pomen nivoja celokupnega plazemskega sulfida kot markerja za šokovnega stanja pri nekirurških bolnikih sprejetih na oddelek intenzivne interne medicine. V študijo je bilo vključenih 41 bolnikov z različnimi oblikami šoka (septični, kardiogeni, obstruktivni, hipovolemični), pri teh bolnikih je bila izmerjena povprečna vrednost plazemskega sulfida med 23,2 +/- 26,3 mikroM. Preživeli bolniki so imeli statistično nižje vrednosti celokupnega plazemskega sulfida kot bolniki ki šoka niso preživeli (13,0 +/- 26,3 vs. 31,9 +/- 31,5 microM; <math>P = 0.02</math>). Vrednosti celokupnega plazemskega sulfida je korelirala z dozami norepinefrina (<math>R</math> linear = 0,829; <math>P = 0,001</math>) in z oceno Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (<math>R</math> cubic = 0,767; <math>P = 0,001</math>).</p>



		<p>Napovedna vrednost preživetje v primeru nivoja celokupnega plazemskega sulfida pri bolnikih sprejetih na oddelek intenzivne interne medicine je bila 0,739 (interval zaupanja 0,587-0,892; P = 0,009), po korekciji ocene APACHE II z vrednostjo plazemskega laktata je bila korelacija celokupnega plazemskega sulfida z smrtnostjo (odds ratio, 1,058; 95% interval zaupanja, 1,001-1,118; P = 0,045). Rezultati študije so pokazali, da je pri nekirurških bolnikih sprejetih na oddelek intenzivne interne medicine s šokom, vrednost celokupnega plazemskega sulfida korelira z dozami administriranega epinefrina, stopnjo šoka ocenjeno po APACHE II, in preživetjem teh bolnikov.</p>
	ANG	<p>Previous animal and human studies have suggested that total plasma sulfide plays a role in the pathophysiology of shock. This study's aim was to determine the value of total plasma sulfide as a marker of shock severity in nonsurgical adult patients admitted to the ICU. Forty-one patients, with various types of shock (septic, cardiogenic, obstructive, and hypovolemic), were included in the study, with an average total plasma sulfide concentration of 23.2 +/- 26.3 microM. Survivors (of shock) had lower total plasma sulfide concentrations than nonsurvivors (13.0 +/- 26.3 vs. 31.9 +/- 31.5 microM; P = 0.02). Total plasma sulfide correlated with dose of administered norepinephrine (R linear = 0.829; P = 0.001) and with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score (R cubic = 0.767; P = 0.001). Area under the receiver operating characteristic for total plasma sulfide as a predictor of ICU mortality was 0.739 (confidence interval, 0.587-0.892; P = 0.009). Even after correcting for APACHE II score and lactate values, total plasma sulfide correlated with mortality (odds ratio, 1.058; 95% confidence interval, 1.001-1.118; P = 0.045). The study provides evidence that, in nonsurgical adult ICU patients admitted because of any type of shock, total plasma sulfide correlates with administered norepinephrine dose at admission, severity of disease (APACHE II score &gt;/=30 points), and survival outcome.</p>
	Objavljeno v	BioMedical Press; Shock; 2011; Vol. 36, issue 4; str. 350-355; Impact Factor: 2.848; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.629; A': 1; WoS: DS, MA, YA, ZD; Avtorji / Authors: Goslar Tomaž, Marš Tomaž, Podbregar Matej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	28890329 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Odtegnitev seruma
		ANG Serum starvation
	Opis	<p>SLO</p> <p>Odtegnitev seruma je eden najbolj pogostih postopkov v celični in molekularni biologiji, na kar kaže tudi dejstvo, da je omenjen kot del eksperimentalnih protokolov v tisočih študijah, objavljenih v uglednih znanstvenih revijah. Prav zaradi pogostosti uporabe pa je odtegnitev seruma postala del laboratorijske rutine, zaradi česar način izvedbe v metodah zelo pogosto ni več opisan. Kljub veliki razširjenosti odtegnitve seruma trenutno nimamo na voljo niti nedvoumne terminologije, niti standardiziranih protokolov. Še bolj nenavadno pa je dejstvo, da uporaba odtegnitve seruma ne temeljijo na jasnih, splošno sprejetih teoretičnih in konceptualnih predpostavkah. Posledice raznolikih pristopov so težko primerljivi, nekonsistentni in pogosto nasprotujoči si rezultati. Pogosto se predpostavlja, da odtegnitev seruma zmanjša bazalno aktivnost celic, čeprav eksperimentalni rezultati takšne teze v celoti ne podpirajo. Da bi preverili vpliv odtegnitve seruma na aktivnost znotrajceličnih signalnih poti, smo v kulturi primarnih mišičnih cevčic, mišičnih cevčic L6 in celic HEK293 preučili aktivnost signalnih poti z zunajceličnimi signali uravnavane kinaze 1/2 (ERK1/2), z AMP aktivirane protein kinaze (AMPK) in signalne poti mTOR. Odtegnitev seruma je spodbudila takojšen in zelo dinamičen odziv</p>



		signalnih poti. Kljub nekaterim podobnostim se je odziv posameznih signalnih poti razlikoval glede na tip celic in poskusne razmere. Eno od temeljnih opažanj je bilo, da ni prišlo do uniformnega zmanjšanja bazalne aktivnosti celic. Odtegnitev seruma v celični kulturi predstavlja pomemben dogodek, ki sproži kompleksne in raznolike znotrajcelične odzive, zaradi česar lahko pomembno vpliva na rezultate in interpretacijo tovrstnih poskusov.
	ANG	Serum starvation is one of the most frequently performed procedures in molecular biology and there are literally thousands of research papers reporting its use. In fact, this method has become so ingrained in certain areas of research that reports often simply state that cells were serum starved without providing any factual details as to how the procedure was carried out. Even so, we quite obviously lack unequivocal terminology, standard protocols, and perhaps most surprisingly, a common conceptual basis when performing serum starvation. Such inconsistencies not only hinder interstudy comparability but can lead to opposing and inconsistent experimental results. Although it is frequently assumed that serum starvation reduces basal activity of cells, available experimental data do not entirely support this notion. To address this important issue, we studied primary human myotubes, rat L6 myotubes and human embryonic kidney (HEK)293 cells under different serum starvation conditions and followed time-dependent changes in important signaling pathways such as the extracellular signal-regulated kinase 1/2, the AMP-activated protein kinase, and the mammalian target of rapamycin. Serum starvation induced a swift and dynamic response, which displayed obvious qualitative and quantitative differences across different cell types and experimental conditions despite certain unifying features. There was no uniform reduction in basal signaling activity. Serum starvation clearly represents a major event that triggers a plethora of divergent responses and has therefore great potential to interfere with the experimental results and affect subsequent conclusions.
	Objavljeno v	American Physiological Society.; American journal of physiology, cell physiology; 2011; Vol. 301, issue 2; str. C272-C279; Impact Factor: 3.536; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.943; A': 1; WoS: DR, UM; Avtorji / Authors: Pirkmajer Sergej, Chibalin Alexander V.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	28533721   Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Abnormnosti disferlina v skeletni mišici in monocitih podpirajo primarno disferlinopatijo pri bolnikih z mutacijo v enem alelu disferlinskega gena
		ANG Abnormal expression of dysferlin in skeletal muscle and monocytes supports primary dysferlinopathy in patients with one mutated allele
	Opis	SLO Izhodišče: V posameznih primerih z analizo DNA ne moremo postaviti dokončne diagnoze disferlinopatije, ker dokažemo mutacijo le v enem alelu. Bolniki in metode: Dysferlin v skeletni mišici in krvnih monocitih smo analizirali z metodo angl. Western blot pri dveh odraslih bolnikih, ki nista bila v sorodu. Primerjalno CT metodo ( $\Delta\Delta CT$ ) smo uporabili za izračun relativnih sprememb v mRNA za disferlin, ki smo jo določili s kvantitavno reakcijo PCR v realnem času. Disferlinski gen smo analizirali z direktno sekvenčno analizo cDNA in z metodo angl. Multiplex Ligation dependent Probe Amplification (MLPA) genomske DNA. Rezultati: Western blot za disferlin je pokazal, tako v skeletni mišici kot krvnih monocitih, primerljivo hudo redukcijo disferlina. Ekspresija mRNA za disferlin je bila izrazito znižana. Novo mutacijo v eksonu 47 (c.5289G)C disferlinskega gena v heterozigotnem stanju, ki ima za posledico spremembo aminokisliline (p.Glu1763Asp), smo ugotovili pri obeh bolnikih. Z metodo MLPA nismo ugotovili delecij ali duplikacij. Zaključek: Abnormnosti disferlina in/ali

		abnormnosti mRNA za disferlin so diagnostične za disferlinopatijo, če ugotovimo mutacijo le v enem alelu. Analiza mRNA za disferlin je lahko koristna za razlikovanje simptomatskih prenašalcev in takih bolnikov.
	ANG	Background: In some cases, a definitive confirmation of dysferlinopathy cannot be achieved by DNA test, because the mutation is detected in one allele only. Patients and methods: Dysferlin expression in skeletal muscle and peripheral blood monocytes (PBM) was studied by Western blot in two unrelated adult patients. The comparative C(T) method (DeltaDeltaC(T) ) was used to calculate relative changes in dysferlin mRNA determined from real-time quantitative PCR experiments. The dysferlin gene was studied by direct sequencing of cDNA and genomic DNA and by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) analysis. Results: A comparable severe reduction in dysferlin was demonstrated in both skeletal muscle and PBM. The expression of dysferlin mRNA was significantly reduced. A novel mutation in exon 47 (c.5289G>C) of the dysferlin gene in the heterozygous state, causing an amino acid change (p.Glu1763Asp), was detected in both patients. The MLPA analysis did not reveal any deletion or duplication. Conclusions: Dysferlin and/or dysferlin mRNA abnormalities are diagnostic for dysferlinopathy when mutational analysis detects a mutation in one allele only. Analysis of dysferlin mRNA can be helpful for distinguishing symptomatic heterozygotes from such patients.
	Objavljeno v	Rapid Communications; European journal of neurology; 2011; Vol. 18, issue 7; str. 1021-1023; Impact Factor: 3.692; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.673; A': 1; WoS: RT, RU; Avtorji / Authors: Meznarič Marija, Peterlin Borut, Zidar Janez
	Tipologija	1.03 Kratki znanstveni prispevek
5.	COBISS ID	165036 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Nošenje popolnih zobnih protez zmanjša delež p očasnih in poveča delež hibridnih vlaken v mišici maseter
		ANG Wearing of complete dentures reduces slow fibre and enhances hybrid fibre fraction in masseter muscle
	Opis	SLO Brezzobost in nošenje popolnih zobnih protez spremeni funkcijo žvečnih mišic, ki se odraža v spremenjeni sestavi težkih verig miozina (angl. myosin heavy chain, MyHC). Raziskava je prva, ki preučuje izražanje izoblik MyHC pri brezzobih osebah. Namen je bil ugotoviti, v kakšni meri zmanjšanje funkcionalne obremenitve po izgubi zob prispeva k spremenjenemu fenotipu mišice maseter v starosti. Izražanje MyHC smo ugotavljali pri starih osebah z zmanjšano in popolno funkcionalno obremenitvijo. Primerjali smo brezzobe osebe in tiste s prisotnim zobojem. Osebe s prisotnimi zobmi so imele normalne medčeljustnične odnose in najmanj 24 naravnih zob v sklenjenem zgornjem in spodnjem zobnem loku z najmanj dvema prisotnima kočnikoma v vsakem kvadrantu. Pri brezzobih osebah je bil numerični in arelani delež vlaken, ki izražajo MyHC1 manjši in večji numerični delež hibridnih vlaken kot pri osebah s prisotnim naravnim zobovjem, kar je posledica prilagoditvenega odgovora na zmanjšano žvečno obremenitev. Delež vlaken, ki izražajo neonatalne MyHC (MyHCneo) se ni značilno razlikoval med obema skupinama. Zaključujemo, da so ugotovljene razlike v razmerju tipov vlaken med osebam s popolnimi zobnimi protezami in osebam z ohranjenim naravnim zobovjem posledica funkcionalnih razlik v mišični aktivnosti in morfoloških prilagoditev stomatognatega sistema, ki spremljajo izgubo zob in niso posledica s starostjo pogojenih degenerativnih sprememb v žvečnih mišicah.
		Edentulous conditions and use of complete dentures alter the function of jaw muscles, which is presumably reflected in the myosin heavy chain (MyHC)

	ANG	isoform composition. This study is the first dealing with MyHC isoforms expression in edentulous persons with the aim to clarify to which extent the decreased functional load following teeth loss contributes to the changed muscle phenotype during ageing. We analysed MyHC expression in old masseter muscle at decreased and full functional load by comparing age-matched edentulous and dentate subjects. Edentulous subjects had upper and lower complete dentures. Dentate subjects had at least 24 natural teeth in continuous dental arches with two molars present in each quadrant and normal intermaxillary relationship. The adaptive response to the reduced masticatory load was lower numerical and area proportion of MyHC-1 expressing fibres and higher numerical proportion of hybrid fibres in edentulous compared with dentate subjects with no significant difference in the proportion of MyHC-neo-expressing fibres between both groups. We conclude that the observed differences in the proportion of fibre types between denture wearers and dentate subjects cannot be ascribed to degenerative changes intrinsic to the ageing muscle, but to functional differences in muscle activity and to morphological alterations of stomatognathic system accompanying the complete teeth loss.
Objavljeno v		Blackwell Scientific Publ.; Journal of oral rehabilitation; 2012; Vol. 39, iss. 8; str. 608-614; Impact Factor: 2.344; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.51; A': 1; WoS: FY; Avtorji / Authors: Cvetko Erika, Karen Petř, Eržen Ida
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

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

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	31831769 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Učinki organofosfatov na zgodnje stopnje regeneracije skeletne mišice ANG The effects of organophosphates in the early stages of human muscle regeneration
	Opis	SLO Objavljeno poglavje v publikacije, kjer so v svetovnem merilu, zbrani vsi podatki in študije o učinkih bojnih strupov. ANG Chapter in world's most important handbook about chemical warfare agents.
	Šifra	D.11 Drugo
	Objavljeno v	Elsevier; Academic Press; Handbook of toxicology of chemical warfare agents; 2015; Str. 751-759; A': 1; Avtorji / Authors: Marš Tomaž, Miš Katarina, Pirkmajer Sergej, Grubič Zoran
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
2.	COBISS ID	31195865 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Naprava in metoda za nepretrgano merjenje arterijske vaskularne compliance, utripnega volumna in minutnega volumna srca ANG Technique for non-invasive continuous monitoring of cardiac output in patients with heart failure and with intra-aortic balloon pump
	Opis	SLO Podeljen je bil patent SI 24157 (PODBREGAR, Matej, ZDOVC, Jure. Naprava in metoda za nepretrgano merjenje arterijske vaskularne compliance, utripnega volumna in minutnega volumna srca : patent SI 24157 A, datum objave 28. 02. 2014 : št. prijave 201200265, datum prijave 27. 08. 2012. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 2014. 18 str., pril., ilustr.

		[COBISS.SIID 31195865]).
	ANG	Patent registration procedure was started on 27.08.2012 and submitted to the Slovenian Intellectual Property Office (SIPO) (No. of patent registration 201200265, procedure was completed on 28.02.2014 when patent rights were granted (patent No. SI 24157 A) (COBISS.SIID 31195865).
	Šifra	F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v	Urad RS za intelektualno lastnino; 2014; 18 str., pril.; Avtorji / Authors: Podbregar Matej, Zdovc Jure
	Tipologija	2.24 Patent
3.	COBISS ID	106479104 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Uredništvo mednarodne revije "Stereology and Image Analysis"
	ANG	Editorial board of an international journal "Stereology and Image Analysis"
	Opis	SLO Uredništvo mednarodne revije "Stereology and Image Analysis" Znan. svet. dr. Ida Eržen je od l. 2000 glavna in odgovorna urednica mednarodne revije Image Analysis & Stereology, ki je hkrati uradno glasilo Mednarodnega stereološkega društva International Stereological Society. Revija je interdisciplinarna; članki so prosto dostopni na <a href="http://www.iasiss.org">http://www.iasiss.org</a> . Revija je vključena v nekaj najpomembnejših svetovnih podatkovnih baz, t.j. INSPEC, METADEX, Mathematical Reviews, MathSci NET, SCOPUS, Current Index to Statistics, Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition in Current Contents®/Engineering Computing and Technology. V letu 2013 je revija pridobila dejavnik vpliva 0,639.
	ANG	Since 2000 Ida Eržen holds the position of the Editor in Chief of the international journal "Image Analysis & Stereology" which is the official journal of the International Stereological Society. The journal is interdisciplinary and has open access at <a href="http://www.iasiss.org">http://www.iasiss.org</a> . The journal is indexed by some most important databases, i.e. INSPEC, METADEX, Mathematical Reviews, MathSci NET, SCOPUS and Current Index to Statistics, Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®), Journal Citation Reports/Science Edition and Current Contents®/Engineering Computing and Technology. In 2013 the journal received impact factor 0,639.
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Image Analysis & Stereology
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela
4.	COBISS ID	26921177 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Spletni katalog "Tkivna banka živčnomišičnih boleznin Univerze v Ljubljani"
	ANG	Web catalogue "Neuromuscular Tissue Bank of the University of Ljubljana"
	Opis	SLO Mija Meznarič je v obdobju 2009-2014 dopolnjevala in izmenjevala vzorce Tkivne banke živčnomišičnih boleznin Univerze v Ljubljani. Katalog vzorcev je dostopen na spletni strani »Eurobiobanke«, ( <a href="http://www.eurobiobank.org">http://www.eurobiobank.org</a> ) evropske mreže biobank, v katero je naša banka vključena.
	ANG	In the periode 2009-2014 Mija Meznarič continued to collect and distribute muscle samples of Neuromuscular Tissue Bank of the University of Ljubljana. Catalogue of collection is available on the web side of "Eurobiobank", ( <a href="http://www.eurobiobank.org">http://www.eurobiobank.org</a> ), the European network of biobanks, in which our bank is integrated.

	Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	<a href="http://www.eurobiobank.org">http://www.eurobiobank.org</a>	
	Tipologija	2.20	Zaključena znanstvena zbirka podatkov ali korpus
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Lavričeva priznanje Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani
		ANG	Lavrič Award of Faculty of Medicine University of Ljubljana
	Opis	SLO	Člani programske skupine Zoran Grubič, Erika Cvetko, Tomaž Marš so v obdobju 20092014 bili prejemniki prestižnega Lavričeve priznanja za dosežke na področju izobraževanje in mentorstva študentom.
		ANG	Members (Zoran Grubič, Erika Cvetko, Tomaž Marš) of research programme have been awarded with Lavrič's Award for excellent work in education and mentorship.
	Šifra	D.10	Pedagoško delo
	Objavljeno v	<a href="http://www.mf.unilj.si/novica/1355_Lavrieva_priznanja.za.tudijsko.let.20132014">http://www.mf.unilj.si/novica/1355_Lavrieva_priznanja.za.tudijsko.let.20132014</a>	
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>2</sup>

### Podprogram A

I. Razvoj metodologije za določanje profilov tipov mišičnih vlaken, oceno prekrvljenosti in za 3D prikaz kapilar ob vlaknih. Rezultate smo prikazali na mednarodnih srečanjih in v revijah z IF objavili 7 člankov.

III. Ekspresija MyHC in njihovih mRNA prepisov v mišicah velikih sesalcev, predvsem v mišicah s posebno funkcijo. Raziskave smo zaključili in jih delno objavili v 6 člankih z IF.

IV. Prilagoditev kapilarne mreže, histološke zgradbe in presnove skeletne mišice na različen tip denervacije V okviru teh raziskav smo objavili 1 članek v reviji z IF.

V. Vnetni odgovor po vnosu ultrazvočnega gela v skeletno mišico in ob periferni živec pri prašičih Raziskavo smo zaključili in rezultate objavili v reviji z IF.

### Podprogram B:

I. Študij mehanizmov, ki uravnavajo zgodnji razvoj skeletne mišice in živčnomišičnega stika pri človeku:

Ia. Raziskave mehanizmov, ki uravnavajo razvoj človeške skeletne mišice na ravni njene vzdržnosti Program te smeri smo izvedli. Rezultate smo prikazali na mednarodnih srečanjih in objavili kot poglavje v knjigi založbe Elsevier in v 8 člankih v revijah z IF, med temi v eni z IF 9,43.

Ib. Raziskave mehanizmov delovanja nevrotoksinov v nastajajočem ŽMS. Rezultati so bili prikazani na mednarodnih srečanjih in objavljeni v 3 člankih v revijah z IF, med temi z IF 3,30.

II. Študij mehanizmov prek katerih izbrana patološka stanja vplivajo na mišično regeneracijo pri človeku:

IIa. Učinki pro- in antivnetnih dejavnikov na citokinsko signaliziranje v zgodnjih fazah mišične regeneracije. Rezultate smo objavili v 6 člankih v revijah z IF, od teh v reviji z IF 6,56.

IIb. Hipoksija. Rezultate smo objavili v 5 člankih v revijah z IF, od teh v reviji z IF 3,28.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>3</sup>

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

SLO

Večina današnjih medicinskih raziskav je usmerjena v ugotavljanje in preučevanje molekularnih mehanizmov, ki v normalnih in patoloških razmerah uravnavajo funkcijo človeškega organizma. Naša programska skupina je sledila tej usmeritvi na področju raziskav skeletne mišice in

prispevala nova znanja k poznavanju zgradbe, funkcije, razvoja in plastičnosti skeletne mišice v normalnih in izbranih bolezenskih stanjih. Te raziskave so še posebej pomembne v luči podatkov, da so poškodbe mišic med najbolj razširjenimi stanji v medicini. O končnih posledicah vsake mišične poškodbe odloča tudi uspešnost mišične regeneracije, ki se sproži po poškodbi mišice. Naše študije dejavnikov, ki vplivajo na proces regeneracije človeške mišice in njen razvoj so osvetlile mehanizme tega procesa in s tem pripomogle k iskanju molekularnih tarč za posege, ki bi lahko izboljšali regenerativne sposobnosti. Med vzroki mišičnih poškodb so še posebej pogosta hipoksična stanja, v kakršnih nato poteka tudi mišična regeneracija. Rezultati naših raziskav so prispevali novo znanje o vplivih hipoksičnih stanj na proces mišične regeneracije. V študija, ki je vključeva bolnike s kronično pljučno boleznijo, smo opredelili sistemski vpliv te bolezni na osnovi analize sprememb v sestavi skeletnih mišic, kar lahko omogoči terapevtski napredek na ravni sistemske terapije in fizioterapije ter izboljšanje kakovosti življenja hudih kroničnih bolnikov. Mikroskopska slika mišičnega tkiva je osnova za proučevanje bolezenskih sprememb v mišici. Raziskave naše programske skupine so bili zato usmerjene tudi v razvoj metod in sistemov za kvantitativno analizo digitalnih slik tkiva, s katerimi lahko natančneje in hitreje zaznali tkivne spremembe.

ANG

Understanding molecular mechanisms underlying functioning of the human organism under normal and pathologic conditions is one of the major research challenges in modern medicine. Our group followed this orientation in the field of muscle research and contributed new knowledge on the morphology, functioning, development, differentiation and plasticity of the skeletal muscle under the normal conditions and in selected diseased states. These investigations are especially relevant in the light of the fact that muscle pathology represents one of the most frequently met conditions in the clinical practice. Besides the characteristics of the muscle damage, the final outcome of muscle injury depends also on the extent of muscle regeneration which follows every muscle injury. Investigating the mechanisms underlying regeneration of the human muscle is essential for identifying the potential therapeutic targets at the treatment of muscle injuries. In our study we revealed the mechanisms of hypoxic conditions on muscle regeneration. The study approaching muscles from patients with chronic obstructive pulmonary disease has provided knowledge on the systemic effect of this disease on the basis of the analysis of the changes in muscle composition. Consequently, these results will enable the improvement of the systemic therapy of these patients and their quality of life. Microscopic imaging of the muscle tissue is essential for the investigations of the muscle pathology, we therefore developed methods and systems for quantitative analyses of the digital images of the muscle tissue. These techniques will enable faster and more accurate detection of tissue changes.

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

SLO

Za razvoj Slovenije so naše raziskave pomembne, ker: - vključujejo Slovenijo v mednarodne tokove na področju nevrobioloških raziskav: s tem ko posveča veliko pozornost sodelovanju z vrhunskimi laboratoriji v svetu (glej bibliografijo sodelavcev skupine) in objavljanju rezultatov v uglednih mednarodnih revijah, naša skupina spodbuja vključevanje slovenske biomedicinske znanosti v mednarodne znanstvene tokove. - pomenijo dejavnost, ob kateri se vzgajajo vrhunski kadri: pri izvajanju programa sodelujejo mladi raziskovalci ter drugi podiplomski kot tudi dodiplomski študenti medicinskih, farmacevtskih in bioloških strok. K temu velja dodati še sodelovanje raziskovalcev v pedagoških procesih tako na dodiplomski kot tudi na podiplomski ravni - pomenijo prispevek na ravni vpeljave in razvoja modernih metod in njihove vpeljave v diagnostiko živčno-mišičnih bolezni in torej v klinično prakso.

ANG

Our investigations contributed to the development of Slovenia in the following ways: - they contributed to the recognition of Slovenia in the international scientific community in the field of neurobiological research. This has been achieved by establishing contacts with the top laboratories in the world and by publishing our results in the peer reviewed international journals (see bibliography of the researchers of the group). - by participating in teaching and training of students at the highest levels of Slovenian education system: researches of the group participated in courses for graduate, and postgraduate students of medicine, pharmacy and other biological fields. Many of them, especially PhD students were directly included in our

research. - by introducing and developing new approaches and techniques; some of them have been applied in the clinical practice in the diagnostics of neuromuscular diseases in Slovenia.

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	1
bolonjski program - II. stopnja	0
univerzitetni (stari) program	6

### 10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
24036	Iztok Štampelj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29769	Tomaž Jagrič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33050	Tadeja Hernja Rumpf	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
37069	Katja Režonja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
36555	Lovro Suhodolčan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29975	Tomaž Goslar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28351	Sergej Pirkmajer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29470	Katarina Pegan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij  
**Dr.** - Doktorat znanosti  
**MR** - mladi raziskovalec

### 11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
28351	Sergej Pirkmajer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
29470	Katarina Pegan	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	

Legenda zaposlitev:

**A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi  
**B** - gospodarstvo  
**C** - javna uprava  
**D** - družbene dejavnosti  
**E** - tujina  
**F** - drugo

### 12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Giulia Parato	C - študent - doktorand	05	



0	Maja Katalinić	D - podoktorand	05	
---	----------------	-----------------	----	--

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

### 13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>

SLO

Člani programske skupine so sodelovali in bili vključeni:

- Sodelovanje v mednarodni mreži EuroBioBank (<http://www.eurobiobank.org>) v katero je vključena Tkivna banka živčnomišičnih bolezni Univerze v Ljubljani, vodja: Marija Meznarič
- Znanstvenoraziskovalno sodelovanje med Republiko Slovenijo in Združenimi državami Amerike v letih 2012 in 2013 št. BI-US/12-13-050, nosilka: Erika Cvetko
- Evropski projekt št. 155731-LLP-1-UK-ERASMUS-ENWA – nosilka projekta Univerza v Edinburghu, vodja in izvajalec projekta za MF UL Tomaž Marš
- Slovensko-italijanski znanstveno-raziskovalni projekt št. BI-IT/11-13-009, nosilec: Tomaž Marš
- Slovensko-hrvaški znanstveno raziskovalni projekt št. BI-HR/14-15-029, nosilec: Tomaž Marš
- EGP/Norveški finančni mehanizem projekt št. NFM-NFM-128/09, nosilec: Tomaž Marš
- EGP/Norveški finančni mehanizem projekt št. NFM-NFM-20/09, nosilec: Tomaž Marš
- Evropski projekt na področju mobilnosti št. ERA-PV-10/10, nosilec: Tomaž Marš
- Zoran Grubič je ekspert v odboru za "Biomedicine and Molecular Biosciences" pri Evropski Kooperaciji za Znanost in Tehnologijo (programi COST). V tej vlogi ocenjuje predloge za znanstvene projekte, ki prihajajo na razpise COST
- Vodja programske skupine je nosilec evropskega projekta COST (BM 1005) za Slovenijo: European network of gasotransmitters (ENOG)

### 14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>

SLO

- Tomaž Marš je od leta 2008 Erasmus koordinator in odgovoren za mednarodno sodelovanje na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani.
- Tomaž Marš je od 2012 član izvršnega odbora Mreže Evropskih Medicinskih fakultet ECTS-Medicine Association.
- Erika Cvetko je glavna in odgovorna urednica znanstvene revije "Zobozdravstveni vestnik", ISSN 0044-4928, UDK 616.31 (05) (497.12) COBISS:SI - ID 5314306.
- Marija Meznarič je prevajalka, urednica in avtorica strokovnih publikacij, ki jih je izdalo Društvo distrofikov Slovenije:
  - a) Diagnoza in vodenje Duchennove mišične distrofije : vodnik za družine. (2011) ISBN 978-961-91728 [COBISS.SI-ID258989056].
  - b) Izhodišča za molekularno terapijo Duchennove mišične distrofije. Mavrica aktivnega življenja, (2013) ISSN 2232-5611 [COBISS.SI-ID 31066585].
- Vita Čebašek je aktivna članica Pomurske akademsko znanstvene unije (PAZU), katere cilj je vzpostavljati kreativnega akademskega okolja, ki bi pripomogel k razvoju pomurske regije. <http://www.tvideo.si/oddaje/video/2996/>. [COBISS.SI-

ID [31239641](#)]**15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)<sup>17</sup>**

SLO

--

**16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali**

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>****17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Člani programske skupine so bili avtorji znanstvenega prispevka: "Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells", prispevek je bil objavljen v reviji Anesthesia & Analgesia; 2014; Vol. 118 z IF: 3.422, revija se uvršča v skupino A'.

Ob koncu anestezije je potrebno učinek mišičnih relaksantov (MR) izničiti, za kar v zadnjem času na voljo sugamadexs. V anesteziologiji se pogosto srečamo z bolniki, ki jemljejo glukokortikoide (GK) vendar GK lahko klinično pomembno vplivajo na delovanje sugamadexsa. V modelu oživčenih človeških mišičnih celic smo opazovali učinek MR rokuronija in sugamadexsa in vpletanje GK v njuno delovanje. GK so znižali učinek sugamadexsa, tako smo pokazali, da GK v supratrapevtski koncentraciji v in vitro razmerah zmanjšuje učinek sugamadexsa in da do interakcije med sugamadexsom in GK lahko pride, a le-ta klinično verjetneje ni pomembna.

**17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

Članica programske skupine Mija Meznarič vodi Tkivno banko živčnomišičnih bolezni Inštituta za anatomijo MF UL in je soavtorica članka Mora M et al.: The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases. Eur J Hum Genet. 2014 Dec 24. doi: 10.1038/ejhg.2014.272, IF: 4.225, revija se uvršča v skupino A'. Evrobiobanka (EBB, <http://www.eurobiobank.org/>) je prva delujoča mreža biobank v Evropi, ki omogoča raziskovalcem, ki proučujejo redke bolezni, dostop do humane DNK, celičnih kultur in tkiv. Katalog vzorcev je dostopen na spletni strani mreže in ga centri posodablajo letno. Do decembra 2013 so v 255 znanstvenih člankih uporabili biološke vzorce EBB. Pomen Evrobiobanke je predvsem v tem, da z ustvarjanjem kritične mase bioloških vzorcev redkih bolezni in olajšanjem izmenjave biološkega materiala med raziskovalci, pospešuje napredek pri raziskavah redkih bolezni.

**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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;

- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

#### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
matične RO (JRO in/ali RO s  
koncesijo):*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Univerza v Ljubljani, Medicinska  
fakulteta

Matej Podbregar

#### ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

#### Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/88

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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](#)

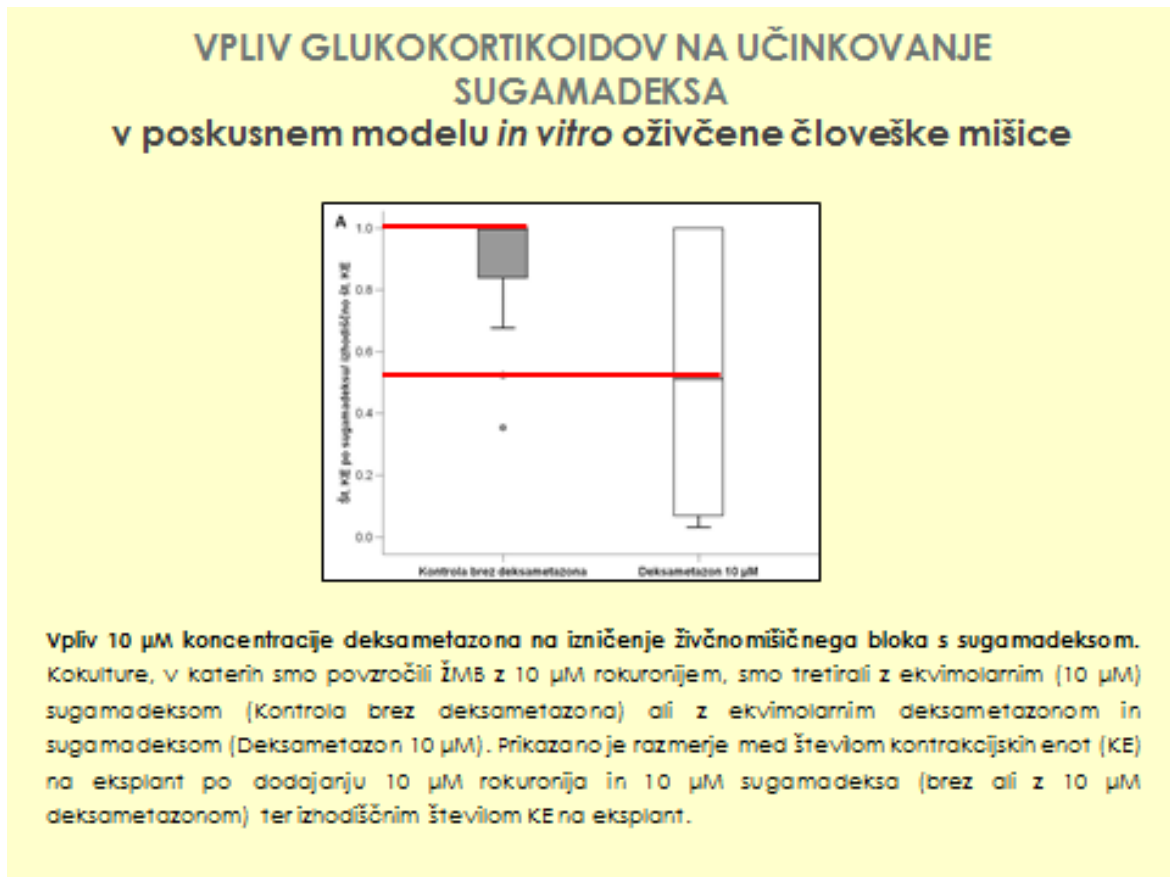
Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b  
EB-59-7E-72-DE-35-F5-56-26-E0-AB-42-64-5E-C0-70-0E-06-DC-70

## **Priloga 1**

# MEDICINA

## Področje: 3.03 Nevrobiologija

**Dosežek 1:** Deksametazon povzroči od koncentracije odvisno inhibicijo sugamadeksa v in vitro inerviranih primarnih kulturah mišičnih celic, Vir: COBISS ID 31243225



Člani programske skupine so bili avtorji znanstvenega prispevka: "Dexamethasone produces dose-dependent inhibition of sugammadex reversal in in vitro innervated primary human muscle cells", prispevek je bil objavljen v reviji *Anesthesia & Analgesia*; 2014; Vol. 118 z IF: 3.422, revija se uvršča v skupino A'.

Ob koncu anestezije potrebno učinek mišičnih relaksantov (MR) izničiti, za kar v zadnjem času na voljo sugamadeks. V anesteziologiji se pogosto srečamo z bolniki, ki jemljejo glukokortikoide (GK) vendar GK lahko klinično pomembno vplivajo na delovanje sugamadeksa. V modelu oživčenih človeških mišičnih celic smo opazovali učinek MR rokuronija in sugamadeksa in vpletanje GK v njuno delovanje. GK so znižali učinek sugamadeksa, tako smo pokazali, da GK v supraterapevtski koncentraciji v in vitro razmerah zmanjšuje učinek sugamadeksa in da do interakcije med sugamadeksom in GK lahko pride, a le-ta klinično verjetneje ni pomembna.

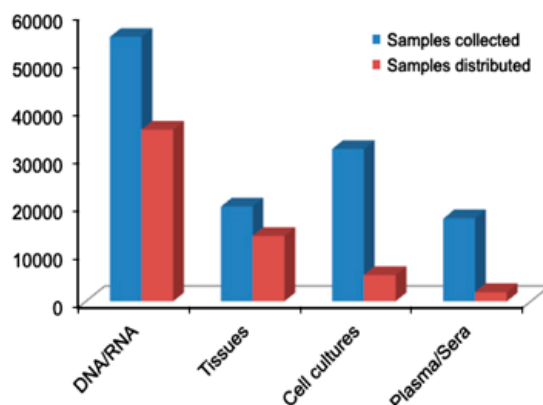
## **Priloga 2**



## MEDICINA

### Področje: 3.03 Nevrobiologija

**Dosežek** : Partnerstvo v evropski mreži biobank, Evrobiobanki, Vir: <http://www.eurobiobank.org/> COBISS.SI-ID [26921177](#) in Mora M et al.: The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases. Eur J Hum Genet. 2014 Dec 24. doi: 10.1038/ejhg.2014.272. COBISS.SI-ID [31776473](#)]



### Število zbranih in distribuiranih vzorcev v Evrobiobanki v deset letnem obdobju (2003-2013).

Evrobiobanka (EBB) je prva delujoča mreža biobank v Evropi, ki omogoča raziskovalcem, ki proučujejo *redke bolezni*, dostop do humane DNK, celičnih kultur in tkiv. Med ustanovitelji leta 2002 je bila tudi Slovenija, ki je pristopila s Tkivno banko živčnomišičnih bolezni Inštituta za anatomijo MF UL. V letu 2014 je bilo v EBB vključenih 25 Centrov za redke bolezni iz Evrope, Kanade, Izraela in Turčije. Koordinacijo mreže je od leta 2012 prevzela fundacija Telethon s sedežem v Milanu.

Vzorci so na voljo za raziskave, ki običajno vodijo do znanstvenih objav. Do decembra 2013 so v 255 znanstvenih člankih uporabili biološke vzorce EBB, število posameznih vrst zbranih in distribuiranih vzorcev v 10-letnem obdobju pa prikazuje diagram.

Katalog vzorcev je dostopen na spletni strani mreže in ga centri posodablajo letno. V katalogu je naveden tip vzorca, razvrstitev vzorca po mednarodni klasifikaciji bolezni ICD-10, MIM številki in ORPHA kodi ter število vzorcev po kategorijah. EBB deluje v skladu z etičnimi priporočili Oviedo konvencije in OECD priporočili za vodenje in delovanje bioloških raziskovalnih virov.

Pomen Evrobiobanke je predvsem v tem, da z ustvarjanjem kritične mase bioloških vzorcev redkih bolezni in olajšanjem izmenjave biološkega materiala med raziskovalci, pospešuje napredek pri raziskavah redkih bolezni. Pospešuje tudi kakovostno delovanje biobank in širi znanje na tem področju z ustreznimi usposabljanji.