

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/142

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J3-0024
<b>Naslov projekta</b>	FARMAKOLOŠKA ZAŠČITA PRED ISHEMIČNO-REPERFUZIJSKIMI OKVARAMI IN DEGENERATIVNIMI PROCESI V MOŽGANIH IN KARDIOVASKULARNIH TKIVIH
<b>Vodja projekta</b>	13310 Gorazd Drevenšek
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	2.325
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje projekta</b>	02.2008 - 01.2011
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

#### 1.1. Družbeno-ekonomski cilj<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	07.
<b>Naziv</b>	Zdravje

#### 2. Sofinancerji<sup>2</sup>

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

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>3</sup>

Pri z ishemijo/hipoksijo izzvanih degenerativnih boleznih spremljamo aktivnost nekaterih regulatorjev angiogeneze ter jih primerjamo z delovanjem nekaterih zdravil, npr. statinov, zaviralcev ACE, pa tudi naravnih učinkovin (flavonoidov, antocianov). Za zdravljenje ishemičnih stanj predstavljajo nevroprotektivna in kardioprotektivna sredstva novo potencialno izbiro, nekatera v poskusih uporabljena zdravila pa kažejo, da enake lastnosti vsaj delno posedujejo, čeprav doslej niso bila prva izbira za omenjene terapije.

Nevroprotektivna so tista zdravila, ki ščitijo možgane pred sekundarnimi poškodbami po možganski kapi; mednje spadajo zaviralci vplivov kemičnih prenašalcev (npr. glutamata), ki se v času kapi nakopičijo do toksične ravni, antioksidanti, inhibitorji apoptoze ter potencialna zdravila, ki povečujejo sintezo nevrotrofičnih snovi (npr. nevrotrofinov). Zato smo poleg zdravil preskušali antioksidante, antociane in flavonoide na obeh organskih oz. tkivnih sistemih.

Pri študiju nevro- in kardioprotektivnih procesov v možgansko-žilnih in srčno-žilnih tkivih smo v okviru projekta vzpostavili model za proučevanje ishemičnih poškodb na nivoju celic. Poleg že vzpostavljenega inkubatorja za delo pod ishemičnimi pogoji (v atmosferi s pomanjkanjem kisika) smo uvedli metode za spremljanje parametrov, ki so potrebni za proučevanje procesov programirane smrti (apoptoze) ali nekroze celic (določevanje viabilnosti, nivojev ATP in LDH, proženje kaspaz, merjenje oksidativnega stresa, merjenje nivojev NO in glutationa (endogenega antioksidanta), imunocitokemija za detekcijo apoptoze in nekroze in drugo). Vzpostavljen nov modelni sistem nam bo dolgoročno služil za proučevanje tako degenerativnih sprememb na nenevronske in nevronske celice kot tudi nevroprotektivnih procesov, ki se sprožijo v teh celicah in potencialno lahko ščitijo živčne celice, uporabljali pa ga bomo tudi za proučevanje teh procesov na miocitih in endotelijskih celicah.

Nov modelni sistem je omogočil začetek proučevanja vpliva ishemije oz. hipoksije na fiziološko funkcijo astrocitov in na nekatere procese kot so izražanje histaminskih receptorjev, izražanje in sintezo nevrotrofinov ter vpliv le-teh na možen potek programirane smrti. Pri tem smo proučevali vpliv nekaterih snovi z antioksidativnim delovanjem (resveratrol in drugi flavonoidi, zaviralci kemičnih prenašalcev) na preživetje celic (astrociti, preliminarно tudi nevronske celice novorojene podgane) v kulturi in na njihovo nevrotrofično aktivnost (sinteza nevrotrofinov NGF, BDNF, NT-3) v normalnih pogojih in po ishemiji. Naša študija je potrdila, da med preiskovanimi flavonoidi resveratrol zaseda posebno mesto. Samo resveratrol je namreč spodbudno vplival na funkcijo astrocitov tako v normalnih kot v spremenjenih razmerah (ishemija/reperfuzija). Preko aktivacije znotrajcelične MAP-kinazne poti in PKB je stimuliral nevrotrofično aktivnost astrocitov (spodbujal sintezo in sekrecijo vseh treh nevrotrofinov) v normalnih pogojih. Po vzpostavitvi astrocitov pomanjkanju kisika (ishemiji) smo opazili, da je v primerjavi s kontrolnimi celicami prisotnost resveratrola povzročila občutno znižanje nivojev kisikovih reaktivnih vrst (ROS) ter aktivacijo endogenega obrambnega mehanizma celic, t.j. zavrtje proženja kaspas, povečana viabilnost celic ter povečana sinteza nevrotrofinov in glutationa. Molekularnih mehanizmov omenjenih procesov še nismo dokončno pojasnili (članek v pripravi). Rezultati potrjujejo zaščitno vlogo resveratrola tudi v primeru glialnih celic, saj ta flavonoid predstavlja potencialno zdravilno učinkovino za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, Parkinsonove bolezni in možganske kapi.

Na modelnem sistemu astrocitov možganske skorje novorojene podgane smo proučevali tudi receptorske in znotrajcelične mehanizme sinteze nevrotrofina-3 (NT-3) pod vplivom različnih monoaminskih živčnih prenašalcev (Mele s sod., 2010). Poznavanje teh mehanizmov je ključno za nadaljnje proučevanje in razumevanje vloge astrocitov in njihove nevrotrofične in nevroprotektivne vloge po ishemični poškodbi. Pri ugotavljanju stimulatornih učinkov histamina smo potrdili prisotnost novega, še neodkrita hitaminskega H<sub>3</sub> receptorja ter njegovo pomembno vlogo pri uravnavanju sinteze NT-3 (Jurič s sod., 2011). Pričujoče odkritje je zelo pomembno za celovitejšo poznavanje histaminergičnega sistema v možganih, saj je ta receptor poglaviti fiziološki regulator histaminergične nevronske aktivnosti, uravnava pa tudi druge sisteme živčnih prenašalcev v osrednjem živčevju. Intenzivne študije zadnjih let počasi potrjujejo visoka pričakovanja raziskovalcev glede možne terapevtske uporabe ligandov H<sub>3</sub> receptorjev za

zdravljenje različnih nevrodegenerativnih obolenj in motenj spanja. Hkrati pa je naše odkritje pomembno tudi za proučevanje ishemičnih sprememb v teh celicah, saj je znano, da tako histaminski sistem kot tudi nevrotrofini, predvsem NT-3, igrajo pomembno nevropatogeno kot tudi nevroprotektivno vlogo pri ishemiji. Naše preliminarnе študije so potrdile, da se izražanje vseh histaminskih receptorjev na astrocitih po ishemiji značilno spremeni.

Za potencialno hkratno nevro- in kardioprotektivno zaščitno delovanje smo preskusili nekatere od izbranih učinkovin, za katere smo iz dosedanjih raziskav sklepali, da imajo potencialne zaščitne učinke tako na srce kot na možgane. Osredotočili smo se na bilitranslokazo in delovanje flavonoidov.

Hipoksično-reoksigenski poškodbe v srčno-žilnem sistemu spremenijo preko EDHF posredovani žilni endotelijski odziv. Z zaviranjem tega sistema lahko preverjamo potencialno zaščitno delovanje novih zdravilnih učinkovin ali na novo odkritih prenašalcev. Osredotočili smo se na aktivnost bilitranslokaze v hipoksičnih pogojih in pri delovanju na izoliranih organih pod vplivom flavonoidov in antocianov naravnega izvora. Bilitranslokaza je membranski protein, ki je odgovoren za transport flavonoidov preko endotelijske membrane ter tako vpleten v vazodilatacijo. Bilirubin je endogeni antioksidant in hkrati substrat za bilitranslokazo, ki je specifični membranski prenašalec bilirubina. Ker je prosta koncentracija bilirubina v plazmi in tkivih zelo nizka, smo vzpostavili model, ki lahko meri antioksidativno delovanje bilirubina tudi pri nizkih koncentracijah bilirubina. Antioksidativno delovanje smo ovrednotili na endotelijskih celicah in z uporabo tega modela preučili vpletenost bilitranslokaze.

Flavonoidi delujejo kot vazodilatatorji, vendar njihov mehanizem delovanja še ni natančno obrazložen. Pred kratkim so pokazali, da je bilitranslokaza prisotna na membrani endotelijskih celic. Da bi preverili njihovo delovanje, smo kot vir flavonoidov uporabili borovničev ekstrakt, ki vsebuje veliko antocianov z močno afiniteto do bilitranslokaze. Izkazalo se je, da posedujejo močno kardioprotektivno delovanje, delujejo pa tudi anti-ishemično in anti-aritmično delovanje na modelu ishemično-reperfuzijske poškodbe na izoliranih podganjih srcih. Da je pri teh procesih bilitranslokaza vpletena, smo dokazali z uporabo specifičnih protiteles za bilitranslokazo. Zaščitni učinek se je pri tem zmanjšal. Prav tako pa smo dokazali, da lahko imajo antociani pri direktnem delovanju na celice tudi toksični učinek, kar pa v naravnih pogojih praktično ni mogoče doseči.

#### 4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>4</sup>

Eksperimentalno smo izvedli vse zastavljene cilje. V letu 2009 smo uvedli nekaj novih metod dela, ki smo jih opredelili v predlogu raziskovalnega projekta. Tako smo uvedli delo s celičnimi kulturami v hipoksični komori. S tem smo dobili del pričakovanih rezultatov in pojasnili izhodišča zastavljenih ciljev. Dobljeni rezultati so bili objavljeni v obliki 7 konferenčnih predstavitev in v dveh raziskovalnih člankih, več bomo objavili v nadaljevanju.

Ugotovljali smo delovanje izbranih zaščitnih snovi tako na molekularnem nivoju (celice) kot na suborganizemskem nivoju (izolirani organi). Raziskava je bila izvedena kot študija farmakološke aktivnosti zaščitnih snovi, ki po ishemično-reperfuzijski okvari spodbujajo funkcijo in regeneracijo tako v srcu in ožilju, v možganskih celicah kot tudi v celičnih kulturah miocitov ali endotelija.

Učinke nevroprotektivnih in kardioprotektivnih snovi smo spremljali na dveh modelih: (a) testi na celičnih sistemih in (b) testi na izoliranih organih. Učinke različnih modelov smo med sabo primerjali in tako tudi ovrednotili občutljivost izbranih testnih sistemov. (a) Testi na celičnih sistemih: Za proučevanje učinkov nevro- in kardioprotektivnih snovi smo uporabili modelni sistem ishemične poškodbe v razmerah in vitro. Celice (primarne celične kulture astrocitov, nevronov, miocitov, endotelijskih celic) smo izpostavili pomankanju hranil (glukoza, serum) in hipoksičnim ali anaerobnim pogojem (95% N<sub>2</sub>, 3-5 % CO<sub>2</sub>, 0-2 % O<sub>2</sub>) ter z metodami mikroskopije, molekularne biologije in biokemije preučili spremembe morfologije in molekularne mehanizme, ki vodijo v aktivacijo ali inhibicijo procesa apoptoze kakor tudi v sintezo nevroprotektivnih in kardioprotektivnih mediatorjev po dodatku farmakološko aktivnih snovi. (b) Testi na izoliranih organih: Za proučevanje učinkov nevro- in kardioprotektivnih snovi na izoliranih delih kardiovaskularnega sistema smo uporabili model ishemične poškodbe izoliranega srca in izoliranih žil. Srce in žile smo izpostavili ishemičnim ali hipoksičnim razmeram ter eno skupino inkubirali s potencialno zaščitnimi snovmi (flavonoidi, antociani, statini, ACE zaviralci, ekstrakti naravnega izvora). Nato smo

spremljali njihovo odzivnost na prenašalce, ki se sproščajo ob ishemičnih pogojih in ugotavljali učinkovitost testiranih snovi pred nastankom okvar. Z vrednotenjem biomarkerjev (molekularni, biokemični, elektrofiziološki) smo opredelili zaščitno delovanje potencialnih novih zaščitnih učinkovin. c.) Osredotočili smo se na aktivnost bilitranslokaze, encima za prenos bilirubina, v hipoksičnih pogojih in pri delovanju na izoliranih srčnožilnega sistema ter njegovo vlogo na prenos flavonoidov in posebej antocianov.

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

Sprememb projekta ni bilo.

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

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Noradrenergična stimulacija sinteze BDNF v astrocitih: mediacija preko $[\alpha]^{sup}1-$ in $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergičnih receptorjev.
		<i>ANG</i> Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes: mediation via $[\alpha]^{sup}1-$ and $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergic receptors.
	Opis	<i>SLO</i> V tem znanstvenem delu smo proučevali udeležnost NA pri spodbujanju sintezo BDNF v astrocitih, ki so pomemben vir nevrotrofinov. Z uporabo selektivnih ligandov adrenergičnih receptorjev in mediatorjev njihovih znotrajceličnih signalnih poti smo ugotovili, da sinteza poteka preko natančno uravnane hkratne modulacije adrenergičnih 1 in 1/ 2 (ne pa 2) signalnih poti, ki se združijo na nivoju aktivacije transkripcije. Interferenca med receptorji predstavlja primer adaptacijo na vplive iz okolja, ko je za spodbujanje sinteze BDNF potrebna konvergenca med signalnimi potmi.
		<i>ANG</i> We investigated the role of NA in the stimulation of BDNF synthesis in astrocytes, an important local neurotrophic cellular source. Using selective ligands for adrenergic receptors and mediators of their intracellular signaling pathways we confirmed that the synthesis is regulated by a dynamic interplay between 1- and 1/ 2- (but not 2) adrenergic receptor mechanisms that converge at the level of transcriptional activation. The observed receptor crosstalk represents an adaptation to environmental insults when a convergence between signals becomes necessary for BDNF synthesis stimulation.
	Objavljeno v	Objavljeno v: JURIČ, Damijana Mojca, LONČAR, Darja, ČARMAN-KRŽAN, Marija. Noradrenergic stimulation of BDNF synthesis in astrocytes: mediation via $[\alpha]^{sup}1-$ and $\beta^{sup}1/\beta^{sup}2$ -adrenergic receptors. <i>Neurochem. int.</i> [Print ed.], 2008, letn. 52, str. 297-306.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	23055577
2.	Naslov	<i>SLO</i> Regulatorna vloga monoaminskih neurotransmiterjev pri sintezi NT-3 v astrocitih.
		<i>ANG</i> Regulatory role of monoamine neurotransmitters in astrocytic NT-3 synthesis.
	Opis	<i>SLO</i> Astroцити uravnavaajo nevronska aktivnost in sinaptično transmisijo ter predstavljajo lokalni vir nevrotrofinov v možganih. V pričujočem delu smo potrdili, da te celice poleg živčnega rastnega dejavnika (NGF) in nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (BDNF) proizvajajo tudi nevrotrofin-3 (NT-3). Nadalje smo prvič dokazali, da pri uravnavanju sinteze NT-3 aktivno sodeljujejo monoaminski živčni prenašalci noradrenalin, adrenalin in dopamin (ne pa serotonin), ki preko specifičnih znotrajceličnih poti pomembno vplivajo na izražanje in znotrajcelične nivoje tega nevrotrofina.
		<i>ANG</i> Astrocytes control neuronal activity and synaptic transmission and represent an important local cellular source of neurotrophins in the brain. In the present study we confirmed the ability of astrocytes to synthesize neurotrophin-3 (NT-3), in addition to nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and the active involvement of the monoamine neurotransmitters noradrenaline, adrenaline, dopamine (but not

			serotonin) as well as basic intracellular second messenger systems, in the regulation of NT-3 production in neonatal rat cortical astrocytes.
	Objavljeno v		MELE, Tina, ČARMAN-KRŽAN, Marija, JURIČ, Damijana Mojca. Regulatory role of monoamine neurotransmitters in astrocytic NT-3 synthesis. Int. j. dev. neurosci.. [Print ed.], 2010, letn. 28, št. 1, str. 13-19.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		26449369
3.	Naslov	SLO	Udeležnost histaminskih receptorskih mehanizmov pri stimulaciji sinteze NT-3 v astrocitih
		ANG	Involvement of histaminergic receptor mechanisms in the stimulation of NT-3 synthesis in astrocytes.
	Opis	SLO	Proučili smo interakcije med HA in njegovimi receptorji pri sintezi NT-3. HA učinkovito stimulira ekspresijo in proteinske nivoje NT-3. Poleg že znanih H1 and H2 receptorjev, astrociti v kulturi izražajo tudi H3 receptorje. Ti receptorji preko sklapljanja z Gi/o proteini inhibirajo adenilciklazo, modulirajo PLC/PKC signaliziranje in MAP kinazno aktivnost. Z uporabo farmakoloških orodij, selektivnih za histaminske receptorje in znotrajcelične sisteme smo potrdili, da ne le H1 and H2 receptorji pač pa tudi novi H3 receptorji pomembno prispevajo k stimulatornemu učinku HA na sintezo NT-3.
		ANG	We evaluated the functional interplay of HA and its receptors in NT-3 synthesis. HA potently increases astrocytic NT-3 expression and protein levels. In addition to H1 and H2 receptors, cultured astrocytes express H3 receptors. H3 receptors via Gi/o proteins inhibit adenylyl cyclase, modulate PLC/PKC signaling and MAP kinase activity. Using pharmacological tools, selective for histamine receptors and intracellular systems, we demonstrated that not only H1 and H2 receptors but also H3 histamine receptor significantly contribute to the stimulatory effect of HA on NT-3.
	Objavljeno v		JURIČ, Damijana Mojca, MELE, Tina, ČARMAN-KRŽAN, Marija. Involvement of histaminergic receptor mechanisms in the stimulation of NT-3 synthesis in astrocytes. Neuropharmacology. Jun. 2011, vol. 60, št. 7/8, str. 1309-1317
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		28121305	
4.	Naslov	SLO	Zaščitna vloga borovničevega ekstrakta pri ishemično-reperfuzijskih poškodbah izoliranega podganjega srca
		ANG	Protective role of bilberry extract in the ischemic-reperfusion injury in the isolated rat heart.
	Opis	SLO	Borovnice so bogat vir flavonoidov, še posebej antocianov, ki imajo močno antioksidativno delovanje. V naši raziskavi smo na modelu izoliranega podganjega srca pokazali močno zaščitno delovanje borovničevega ekstrakta pred ishemično-reperfuzijskimi poškodbami.
		ANG	Bilberries are recognized as a good source of flavonoids, especially anthocyanins, which are widely recognized for their strong antioxidative activity. Our results show that bilberry extract has anti-ischemic and anti-arrhythmic activity in ischemia-reperfusion injury in the isolated rat hearts.
	Objavljeno v		ŽIBERNA, Lovro, LUNDER, Mojca, MOŽE, Špela, VANZO, Andreja, TRAMER, Federica, PASSAMONTI, Sabina, DREVENŠEK, Gorazd. Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemiar-reperfusion injury : beyond concentration-dependent antioxidant activity. Cardiovasc. toxicol., 2010, vol. 10, issue 4, str. 283-294, doi: 10.1007/s12012-010-9091-x.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		27568345	
5.	Naslov	SLO	Vpletenost bilitranslokaze v vazodilatatorno delovanje borovničevega ekstrakta
		ANG	Involvement of bilitranslocase in the vasodilatation activity of bilberry ( <i>Vaccinium myrtillus</i> L.) extract.
	Opis	SLO	Bilitranslokaza je membranski protein, ki je odgovoren za transport flavonoidov preko endotelijske membrane ter tako vpleten v vazodilatacijo. Kot vir flavonoidov smo uporabili borovničev ekstrakt, ki vsebuje veliko antocianov, ki imajo močno afiniteto do bilitranslokaze.
			Bilitranslocase is a membrane protein responsible for transport of flavonoids

	ANG	across the endothelial cell membrane, and is therefore involved in the vasodilation activity. As a source of flavonoids we used bilberries, which are abundant in anthocyanins that show strong affinity for bilitranslocase.
Objavljeno v		ŽIBERNA, Lovro, LUNDER, Mojca, TRAMER, Federica, DREVENŠEK, Gorazd, PASSAMONTI, Sabina. The endothelial plasma membrane transporter bilitranslocase mediates rat aortic vasodilation induced by anthocyanins. Nutr. metab. cardiovasc. dis., 2011, doi: 10.1016/j.numecd.2011.02.005.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		28168665

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

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO Monoaminski živčni prenašalci modulirajo nivo NT-3 v astrocitih
		ANG Monoamine neurotransmitters modulate NT-3 levels in astrocytes
Opis	SLO	Neurotrofin-3 (NT-3), kaže nevromodulatorne učinketako v normalnih kot obolelih možganih. V fizioloških pogojih NT-3 izločajo nevronske in glia celice. Proučili smo vlogo astrocitov pri sintezi NT-3 in vključenost neurotransmiterjev noradrenalina, adrenalina, dopamina, histamina in serotonina (5-HT) v regulacijo NT-3 produkcije v neonatalnih kortikalnih astrocitih podgane.
	ANG	Neurotrophin-3 (NT-3), displays profound neuromodulatory functions in the normal and in the diseased brain. Under physiological conditions, NT-3 is produced by neuronal cells and also by local glial cells. We focused our investigation on the ability of astrocytes to synthesize NT-3 and, additionally, on the active involvement of the neurotransmitters noradrenaline, adrenaline, dopamine, histamine and serotonin (5-HT) in the regulation of NT-3 production in neonatal rat cortical astrocytes.
Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v		JURIČ, Damijana Mojca. Monoamine neurotransmitters modulate NT-3 levels in astrocytes. BMC Pharmacol, 2009, letn. 9, suppl. 2, str. 26.
Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
COBISS.SI-ID		26552537
2.	Naslov	SLO Modeli za študije hipoksično-reoksigencijskih poškodb preko EDHF posredovane sprostitve izoliranih prašičjih koronarnih arterij
		ANG Models for studying the deleterious effects of hypoxia-reoxygenation on EDHF-mediated relaxation in isolated porcine coronary arteries
Opis	SLO	Hipoksično-reoksigencijske poškodbe spremenijo preko EDHF posredovani žilni odziv koronarnih arterij. V članku smo ovrednotili normotermične in hipotermične modele za preučevanje potencialnega zaščitnega delovanja novih zdravilnih učinkovin.
	ANG	EDHF-mediated vasomotor response of the coronary artery is altered by hypoxia-reoxygenation (H-R) induced damage. This paper evaluates normothermic and hypothermic models which are suitable for future drug studies of vasoprotective action against H-R injury.
Šifra		F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
Objavljeno v		ŽIBERNA, Lovro, LUNDER, Mojca, KUŽNER, Jernej, DREVENŠEK, Gorazd. Normothermic and hypothermic models for studying the deleterious effects of hypoxia-reoxygenation on EDHF-mediated relaxation in isolated porcine coronary arteries. J Pharmacol Toxicol Methods. [Print ed.], 2009, issue 1, vol. 59, str. 1-6, doi: 10.1016/j.vascn.2008.09.003.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		24825561
3.	Naslov	SLO Anestezija in analgezija pri poskusnih živalih - skrb za pravilno uporabo v raziskovalnih postopkih
		ANG Anesthesia and analgesia in experimental animals - the care for appropriate use in research procedures
		Pri uporabi živali v raziskavah je potrebno živali anestezirati oz. pri poskusih zagotavljati neboleče postopke. Prav tako uporabljena zdravila ne smejo

Opis	SLO	vplivati na rezultate raziskave ali kako drugače interferirati z rezultati. Da bi dosegli relevantne podatke pri delu z živalmi, moramo za vsako vrsto poskusa izbrati anestetike in analgetike, ki bodo dali ustrezne rezultate, živali pa v postopkih ne bodo izpostavljene bolečinam.
	ANG	In research procedures animals must be anaesthetised and analgesed to prevent induction of pain. Used drugs must not interfere with experimental results or influence the outcome of studied drugs. To achieve relevant data from animal experiments, appropriate drugs must be selected for each specific experiment, where the effects of new drugs are studied. On the other hand, animals must be prevented against the induction of pain.
Šifra	F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
Objavljeno v	DREVENŠEK, Gorazd. Anestezija in analgezija pri poskusnih živalih. V: PERŠE, Martina (ur.). Poskusne živali: skrb za živali in kvalitetne raziskave. 1. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2010, str. 145-154.	
Tipologija	1.17 Samostojni strokovni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
COBISS.SI-ID	26989017	
4. Naslov	SLO	Ovrednotenje učinkov izbranih organofosforinih spojin v srčnožilnem sistemu
	ANG	Evaluation of selected organophosphorus agents in cardiovascular tissue
Opis	SLO	Pri proučevanju škodljivih učinkov in mehanizmov dolgotrajnega delovanja organofosforinih snovi na ljudi, živali in okolje in načrtovanje ustreznih protiučrepev smo v postopku razvoja potencialnega novega detektorja za odkrivanje in analizo insekticidov, organofosfatov, proučevali vpliv teh učinkovin na srce in žile ter endotelijsko funkcijo.
	ANG	In studying of deleterious effects and mechanisms of long-term exposure to organophosphates on humans, animals and environment and planning an appropriate measures against intoxications for the purpose of development of a new detector for analysis of insecticides, organophosphates we studied the influence of these substances on cardiovascular system and endothelial function.
Šifra	F.08 Razvoj in izdelava prototipa	
Objavljeno v	DREVENŠEK, Gorazd, BERDEN, Jernej, GROŠELJ, Blaž, ŽIBERNA, Lovro, KUŽNER, Jernej. Ovrednotenje učinkov izbranih organofosforinih spojin v srčnožilnem sistemu. V: KOŽUH ERŽEN, Nevenka (ur.). Proučevanje škodljivih učinkov in mehanizmov dolgotrajnega delovanja organofosforinih snovi na ljudi, živali in okolje in načrtovanje ustreznih protiučrepev. Domžale: Oikos, 2009, str. 78-81.	
Tipologija	2.13 Elaborat, predštudija, študija	
COBISS.SI-ID	3112826	
5. Naslov	SLO	Novi zaščitni pleiotropni učinki statinov
	ANG	New protective pleiotropic effects of statins
Opis	SLO	Statini so tista zdravila, ki se uporabljajo zaradi številnih sinergističnih ugodnih učinkov pri bolnikih s povišanim holesterolom, hkrati pa kažejo na ugodne učinke pri bolnikih z aterosklerozo, pri povišanem tlaku, pa tudi nekaterih sistemskih kroničnih boleznih. Zaradi tega je poznavanje mehanizmov njihovega ugodnega delovanja pomembno za uvedbo izpopolnjenih terapij in potencialnih novih indikacij.
	ANG	Statins are those drugs that are used, due to their numerous synergistic beneficial effects in patients with increased cholesterol, and exert several beneficial effects in patients with atherosclerosis, with high blood pressure and in some chronic systemic diseases. Because of potential new indications, due to their newly discovered beneficial effects, this knowledge is important for improvement of therapies.
Šifra	F.22 Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
Objavljeno v	LUNDER, Mojca, ŽIBERNA, Lovro, DREVENŠEK, Gorazd, ŠABOVIČ, Mišo. Zaščitni pleiotropni učinki statinov = Beneficial pleiotropic effects of statins. Zdrav Vestn (Tisk. izd.). [Tiskana izd.], jan. 2011, letn. 80, št. 1, str. 39-49. <a href="http://szd.si/user_files/vsebinska/Zdravniski_Vestnik/2011/januar/39-49.pdf">http://szd.si/user_files/vsebinska/Zdravniski_Vestnik/2011/januar/39-49.pdf</a> .	
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
	27863769	



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

Nagrada na mednarodni konferenci: ŠINIGOJ, Petra, LUNDER, Mojca, ŠINIGOJ, Martin, DREVENŠEK, Gorazd, ŠABOVIČ, Mišo. The preventive cardiovascular effect of a combination of statin and angiotensin receptor blocker at sub-therapeutic doses in middle-aged healthy volunteers. BMC Pharmacol, 2009, letn. 9, suppl. 2, str. 27-28.

LUNDER, Mojca, ŽIBERNA, Lovro. Mehanizmi zaščitnega delovanja rdečega vina pri preprečevanju razvoja arterioskleroze = Beneficial effects of red wine in preventing the development of atherosclerosis. Med. razgl. [Tiskana izd.], 2009, letn. 48, št. 4, str. 339-351.

ŽIBERNA, Lovro, DREVENŠEK, Gorazd, TRAMER, Federica, PASSAMONTI, Sabina. Cellular antioxidant activity of bilirubin in the human endothelial cell line EA.hy 926 is mediated by bilitranslocate. BMC Pharmacol, 2009, letn. 9, suppl. 2, str. 25.

LUNDER, Mojca, ŽIBERNA, Lovro. Toksikokinetika in toksikodinamika zastrupitev z organskimi topili = Toxicokinetics and Toxicodynamics of Organic Solvents. Med. razgl. (Tisk. izd.). [Tiskana izd.], 2009, letn. 48, št. 1-2, str. 115-127.

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

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

Raziskovalni projekt je povezal 2 področji študij okvar, ki nastajajo s staranjem, počasnim razvojem degenerativnih bolezni in s tem povezanih hipoksičnih ali ishemičnih stanj, ki so, vsaj nekatere, skupne tako na kardiovaskularnem kot nevrodegenerativnem področju. Tak pristop je pomemben za razvoj novih skupin zdravil oz. novih indikacij za že obstoječa zdravila ter novih načinov zdravljenja pri ishemičnih boleznih srca in možgan.

Rezultati raziskovalnega projekta so razjasnili nekatere procese in mehanizme delovanja endogenih in eksogenih preiskovanih poti nevrotransmiterjev in citokinov na organizem v patofizioloških razmerah, ki simulirajo razmere ob degenerativnih procesih v primeru bolezni. Naši rezultati nakazujejo nove možnosti uporabe že znanih zdravil in učinkovin za preprečevanje nastanka in/ali zaviranje degenerativnih procesov, kar je ena izmed prioritet v svetovnem merilu. Tako je iskanje novih indikacijskih področij za že znana, uveljavljena zdravila eden izmed ciljev farmacevtske industrije, cilj raziskav pa je opredeliti mehanizme takega delovanja in iskati učinkovitejše terapije ali take z manj stranskimi učinki. Del študije je potekal na možganskih celicah (astrociti, preliminarno živčne celice). Astrociti v stalni interakciji z živčnimi celicami sodelujejo pri razvoju in normalni funkciji možganov, pomembno so udeleženi tudi pri nevrodegenerativnih procesih možganov. Naše študije so bile osredotočene na uravnavanje nevrotrofične aktivnosti astrocitov, t.j. pomemben nevroprotektivni mehanizem teh celic. Astrociti so lokalni vir snovi, ki uravnavajo preživetje razvijajočih se živčnih celic, nevronske plastičnost v odraslem živčevju in preživetje živčnih celic v primeru poškodbe ali nevrodegeneracije. Sintezo nevrotrofinov uravnavajo številni dejavniki, vključno z živčnimi prenašalci, katerih delovanje je slabo poznano, zato proučujemo receptorske in znotrajcelične mehanizme, preko katerih živčni prenašalci spodbujajo sintezo nevrotrofinov v astrocitih v normalnih in spremenjenih razmerah (ishemija). Poznavanje teh mehanizmov je ključno za nadaljne proučevanje in razumevanje vloge astrocitov in njihove nevrotrofične/nevroprotektivne vloge po ishemični poškodbi. Ben Barres s Stanforda pojasnjuje, da bi bilo reševanje astrocitov po ishemični poškodbi mnogo učinkovitejše kot poskušanje reševanja umirajočih živčnih celic; glialne celice vedo, kako rešiti živčne celice, saj posedujejo mehanizme za to, medtem ko nevroznanstveniki o tem ne vedo nič (Barres B, Neuron 60, 430-440, 2008). Pričujoča študija predstavlja začetek dolgotrajnejših raziskav, ki bi omogočile boljši vpogled v patološke procese, ki jih sproža hipoksično/ishemično stanje, predvsem pa iskanje farmakološko aktivnih snovi, ki bi zavirale sproženje odmiranja celic. Del študije smo zato posvetili proučevanju možne zaščite celic s snovmi, ki se kažejo obetavne pri delu na srcu in ožilju. Taka učinkovina je npr. resveratrol.

Hipoksično-reoksidacijske poškodbe so še vedno slabo raziskane, saj vplivajo na številne procese. Pri našem delu na srcu in ožilju smo se posvečali mehanizmu, povezanimi še z nepojasnjenim endotelijsko posredovanem hiperpolarizirajočemu dejavniku (EDHF), ki ga lahko proučujemo na žilah in srcu, še bolj pomemben pa je verjetno tudi v centralnem živčnem



sistemu.

Pri naših študijah se kot eni redkih na svetu ukvarjamo z novo odkritim prenašalnim encimom bilitranslokazo v sodelovanju s prof. Sabino Passamonti iz Trsta. Bilirubin je endogeni antioksidant in hkrati substrat za bilitranslokazo, ki je specifični membranski prenašalec bilirubina. Pri tem proučujemo, ali je ta encim, ki je odgovoren za prenos flavonoidov (in s tem antocianov) v možgane, odgovoren za prenos kardioprotektivnih učinkovin v srčna tkiva. Poskusi na izoliranih srcih in žilah potrjujejo kardioprotektivne učinke z antociani bogatega ekstrakta pri ishemično-reperfuzijskih poškodbah, ki je visoko specifičen za prehod antocianov, verjetno preko bilitranslokaze.

ANG

Research project binded two fields of research of injuries that appear during the aging, slow degenerative processes and related hypoxic and ischemic conditions that might be at least common on some basic pathways in cardiovascular as well in central nervous tissues. Our work focused in searching for common principles in those tissues for ischemic processes in both organ systems. Drugs that have potential in decreasing of ischemic injuries are being evaluated in both tissues.

The results of the project explained some of the processes and mechanism of activity of endogenous as well as exogenous pathways of neurotransmitters and cytokines in patophysiological conditions that are simulating the degenerative processes in diseases. Our results propose the use of some recent drugs for indication in decreasing of such processes. Part of the project dealt with brain cells (astrocytes, preliminary neurons). Astrocytes in constant interactions with neuronal cells play a role during development and in normal brain function as well as in neurodegenerative processes in brain. Our study was focused on the regulation of neurotrophic activity of astrocytes, i.e. an important neuroprotective feature of these cells. Astrocytes represent an important local source of the substances which control the survival of developing neurons, neuronal plasticity in adult nervous system and survival of injured or degenerative neuronal cells. The synthesis of neurotrophins is regulated by a number of factors including neurotransmitters with poorly understood stimulatory activity therefore we study the receptor and intracellular mechanisms involved in the up-regulation of neurotrophins in cultured astrocytes in normal and ischemic conditions. Better knowledge of these processes is the basis for our investigation and understanding the role of astrocytes and their neurotrophic/neuroprotective activity following ischemic insult. Ben Barres, Stanford, explains that saving astrocytes from dying after ischemic injury would be a far more effective strategy than trying to save neurons; glia already know how to save neurons, whereas neuroscientists still have no clue (Barres B, Neuron 60, 430-440, 2008). The present study represents the beginning of long-lasting studies which would enable to get a better insight into pathological processes, triggered by hypoxic/ischemic state and, moreover, searching for pharmacologically active substances with the ability to prevent apoptosis. Part of our study therefore deals with examining neuroprotective mechanisms of the substances with promising cardioprotective nature.

Hypoxic-reoxygenation as well as ischemic-reperfusion injuries are still one of the research focuses since they influence numerous endogenous patophysiological processes. In our research in isolated heart and arteries we were focused on correlation to unknown endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF), that can be studied in isolated arteries and heart, most probably important also in the central nervous system tissues!

We studied effects of bilitranslocase in processes of cardiovascular protection, a study that was started by prof. Sabina Passamonti from Trieste University. Bilirubin is endogenous antioxidant and at the same time a substrate for bilitranslocase, that is specific membrane transporter of bilirubin. Since it is responsible also for transport of flavonoids in brain, we evaluated its role in transport of cardioprotective substances into the heart tissues. Experiments in isolated hearts and coronaries confirm cardioprotective effects of antocians-reach extract in ischemic-reperfusion injuries.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

Pomen projekta je v povečevanju znanja, nujnega za razvoj poznavanja ishemičnih bolezni srca, ožilja in možgan, ki se stalno večajo tako po zahodnem svetu kot tudi v Sloveniji. Razvoj na področju farmakologije in medicine omogoča vzpostavljanje enakovrednega nastopa in komunikacije v mednarodnem prostoru. Naša raziskava omogoča domačim raziskovalcem in ustanovami korak z mednarodnimi raziskavami, bodočo večjo povezavo z industrijo ter razvoj raziskovalnih metod in tehnik, ki so podlaga za razvoj novih zdravil in uporabe le-teh v skladu z ugotovitvami naših študij.

Posebna pozornost v naslednjih letih bo posvečena krepitvi znanstvenih ugotovitev

farmakologije zoper komercialno vzpodbujane pritiske farmacevtske industrije na predpisovanje zdravil z indikacijami, ki nimajo take pomembnosti, kot jo lahko zaradi komercialnih interesov predstavlja slednja v strokovni javnosti. Tako so mnoge terapije prav na področju nevro- in kardio-degenerativnih bolezni že postale kronične s strokovno vprašljivimi utemeljitvami.

Za Slovenijo je pomembno, da na univerzi razvijamo raziskovalno delo in uvajamo mlajše kadre v znanstveno delo na področju farmakologije. V pričujočem projektu delujejo trenutno kar 3 mladi raziskovalci, posredno ali neposredno pa so vanj vključeni tudi dodiplomski študentje medicine, dentalne medicine, farmacije in biologije. Pomembna je vzgoja in razvoj visokokvalificiranih kadrov, ki so usposobljeni za inovativno delo na tem področju ter za razumevanje dosežkov v svetu ter njihovo interpretacijo zoper komercialne pritiske brez podlage. Z razvojem vedno novih (in dražjih) zdravil postaja farmakološko znanje v svetu in tudi za Slovenijo vse bolj pomembno, tudi z vidika farmakoekonomike.

ANG

Project is important for Slovenian biomedical environment for increasing the knowledge and updates in the field of ischemic diseases in central nervous and cardiovascular system. Development of pharmacology and medicine in Slovenia enables equal communication to the world trends and enables researchers to establish more contacts to foreign institution. On the other hand new knowledge also helps to find more application-oriented project to pharmaceutical industry for evaluation of new drugs.

The special focus on evaluation of new drugs and therapies will be important due to strong pressure of pharmaceutical industry for drug prescription for diseases that supposed to be treated chronically. Critical evaluation of such therapies can be done in independent university institution rather in clinical hospitals, too. Such therapies are important especially in aging population in degenerative processes and thus independent researchers that are running research in these fields can influence more critical prescription.

For the local environment the presence of university research represents the major environment for education of new researchers. In the present project 3 young scientists were being educated in pharmacology and also some of graduate student were involved in some parts of research.

### 10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
<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/varovanje 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!**

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 visoko-šolskega 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>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

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

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

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

### C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

**Podpisi:**

Gorazd Drevenšek	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

**Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/142**

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

<sup>2</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

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

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

<sup>5</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 (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

**PRIMER** (v slovenskem jeziku):

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

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

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

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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

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

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

<sup>9</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>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01  
A6-94-1B-46-06-80-47-44-F4-78-04-5D-F0-25-16-F1-42-59-50-71