

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1253

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0054
Naslov programa	Patologija in molekularna genetika
Vodja programa	2273 Dušan Ferluga
Obseg raziskovalnih ur	33.150
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Sklop A. Imunske in neimunske bolezni ledvic in ožilja

Večji del raziskav smo posvetili lopusnemu nefritisu. V naši študiji ledvičnih zunajglomerulnih žilnih sprememb na eni največjih preiskovanih skupin 358 bolnikov z lopusnim nefritsom smo imunske depozite v steni zunajglomerulnih žil ugotovili pri 62%, v pretežni večini (33%) brez znakov vnetne odzivnosti ali le z blagim proliferacijskim in/ali sklerozirajočim vaskulitisom (Ferluga D. vabljeno predavanje - 20th European Congress of Pathology, Paris, "Update in Pathology" 2005; 284-7). Naša hipoteza je, da v zunajglomerulnih žilah pri SLE ni klasičnih vnetnih sprememb, ker imunski depoziti v razliko od glomerulnih ne prihajajo v stik z vnetnicami in vnetnimi mediatorji iz krvi. Poznano je namreč, da endotel arteriol in arterij ni fenestriran, poleg tega pa smo v raziskavi ugotovili, da se imunski kompleksi v žilah ne odlagajo tik pod endotelom kot v glomerulu, ampak globje v steni. Prezgodnja arterioskleroza pri 38% bolnikov je bila pogosto multifaktorialna, rezultat prepletajočih se neimunskih in imunskih dejavnikov. Pri tem imajo najbrž vlogo tudi antifosfolipidna protitelesa, ki so bila pri 4% naših bolnikov povezana z življenje ogrožujočo trombotično mikroangiopatijo. Zaključili in objavili smo raziskavo o vpletenosti apoptoze v patogenezi lopusnega nefritisa (Jeruc J in sod. Am J Kidney Dis 2006). Apoptotične celice, ki smo jih imunohistološko označili s protitelesi proti aktivirani kaspazi 3, smo našli v glomerulih večine primerov z lopusnim nefritsom. Številnejše so bile pri fokalnem in difuznem proliferacijskem lopusnem nefritisu. Glede vloge apoptoze pri nastanku vnetja pri glomerulonefritisih so mnenja v maloštevilnih objavljenih raziskavah nasprotujoča. Iz naših raziskav izhaja, da je apoptoza vpletena v razvoj vnetja pri lopusnem nefritisu. Nadalje smo pri lopusnem nefritisu v sodelovanju z Inštitutom za patologijo v Kölnu s kvantitativno RT-PCR proučevali izražanje nekaterih provnetnih genov v glomerulih (Jeruc J. doktorska disertacija, 2007). Glomerule smo izolirali iz tkivnih rezin z lasersko mikrodisekcijo. Ugotovili smo, da je izražanje fraktalkina prisotno že pri blagih oblikah, medtem ko se VCAM-1 in IL-6 izrazita šele pri hujših oblikah lopusnega nefritisa. Izražanje VCAM-1 je bilo visoko v večini primerov s proliferacijskim lopusnim nefritsom, razen pri tistih, ki so bili pred biopsijo intenzivno zdravljeni. Pri bolnikih z več zaporednimi biopsijami

smo ugotovili dobro povezavo med potekom bolezni in izražanjem genov. Z določanjem mRNA provnetnih genov v glomerulih lahko natančneje opredelimo tiste bolnike, pri katerih je verjetnost prehoda v hujšo obliko lupusnega nefritisa večja. Molekularna diagnostika bi kot dodatna metoda pri vrednotenju ledvičnih biopsij lahko pripomogla k zgodnejšemu odkrivanju bolezenskega dogajanja, še pred razvojem morfoloških sprememb.

Zaključili in objavili smo doslej največjo študijo 72 bolnikov s C1q nefropatijo, glomerulno boleznijo, ki je opredeljena s prevladujočimi depoziti C1q pri bolnikih brez znakov sistemskega lupusa eritematozusa (Vizjak A in sod. J Am Soc Nephrol 2008; Kersnik-Levart T in sod. Pediatr Nephrol 2005). Ugotovili smo, da gre klinično-patološko najpogosteje za primere z nefrotskim sindromom in minimalnimi glomerulnimi spremembami oz. fokalno segmentno glomerulosklerozo z značilnostmi podocitopatije (38,8%), ali pa primere s klinično sliko kronične ledvične bolezni in proliferacijskimi glomerulnimi spremembami, značilnimi za imunsko kompleksne glomerulonefritise (27,8%). Med primeri s C1q nefropatijo sta bila tudi dva zdrava dajalca ledvice. Zaključili smo, da so klinična slika, histološke spremembe, potek bolezni in zelo verjetno tudi patogenetski mehanizmi C1q nefropatije raznoliki.

Raziskovalne izkušnje z ANCA-pozitivnimi vaskulitisi v veliki skupini 172 bolnikov z ledvično biopsijo smo objavili in prikazali v dveh vabljenih predavanjih (Ferluga D, Vizjak A. BANTAO J 2005; Vizjak A, Ferluga D. BANTAO J 2005).

Naše biopsijska in avtopsijska študija histoloških sprememb v ledvicah 26 bolnikov s hemoragično vročico z renalnim sindromom je pokazala, da so spremembe v smislu akutnega hemoragičnega tubulointersticijskega nefritisa z blagim mononuklearnim vnetnoceličnim infiltratom in razsežnimi hemoragijami predvsem v zunanji sredici znatno hujše pri okužbi z Dobrava virusom (n=16) kot pri okužbi s Puumala virusom (n=10) (Ferluga D, Vizjak A. J Am Soc Nephrol 2008; Ferluga D. vabljeno predavanje - 2nd Intercontinental Congress of Pathology, Iguassu Falls, 2004). Elektronska mikroskopija je pokazala hude spremembe žil, predvsem peritubulnih kapilar v sredici, z nabrekanjem, luščenjem in nekrozo endotelijskih celic (Hvala A in sod. Ultrastruct Pathol 2005).

V raziskavi 46 ledvičnih biopsij z monoklonskimi imunskimi depoziti je posebej izstopalo 10 primerov z depoziti lahkih in težkih verig, ki so bili glede na zrnčast videz imunskih depozitov, njihove ultrastrukturne značilnosti in histološko sliko proliferacijskega glomerulonefritisa bolj podobni imunsko kompleksnim glomerulonefritisom kot pa boleznim odlaganja monoklonskih imunoglobulinov. Monoklonsko naravo depozitov smo potrdili imunofluorescenčno s pozitivnostjo enega samega podtipa IgG (IgG1-IgG4) (Vizjak A. vabljeno predavanje - 2nd Intercontinental Congress of Pathology, Iguassu Falls, 2004). Nadalje smo kot prvi objavili prikaz bolezni odlaganja lahkih verig, ki ni bila sistemska kot je za to bolezen značilno, ampak omejena na možgane (Popović M in sod. Hum Pathol 2007).

Celovit pregled raziskovalnih dosežkov na področju balkanske endemske nefropatije je vodja raziskovalne skupine D. Ferluga predstavil v vabljenem predavanju (Scientific Meeting Balkan Endemic Nephropathy and Associated Urothelial Cancer, Belgrade, 2007). V napredovali fazi bolezni je osnovna histopatološka značilnost te še vedno enigmatične ledvične bolezni hipocelularna intersticijska fibroza/skleroza in atrofija tubulov do njihovega izginevanja z značilnim naraščanjem intenzivnosti sprememb od globjih proti površinskim predelom skorje, ki navaja na prvenstveno prizadetost kratkih nefronov. Naša študija na 50 bolnikih z zgodnjo stopnjo bolezni je opozorila na multifokalnost tubulointersticijskih sprememb in spremembe drugih delov nefrona, ki navajajo na možnost sočasne primarne prizadetosti tubulov in endotelija glomerulnih in zlasti peritubulnih kapilar (Hvala A in sod. Ultrastruct Pathol 2005). V raziskavah ishemične bolezni srca smo ugotovili, da je gostota vnetne infiltracije intersticija z nevtrofilnimi granulociti pri akutnem miokardnem infarktu povezana z nastankom rupture proste stene po akutnem miokardnem infarktu (Zidar N in sod. Cardiovascular Pathol 2005). Ugotovili smo tudi, da igra apoptoza miocitov pomembno vlogo pri zgodnjem akutnem miokardnem infarktu, zlasti pri bolnikih z reperfuzijskim zdravljenjem, kasneje pa sodeluje pri nastanku brazgotine po akutnem miokardnem infarktu (Zidar N in sod. Virchows Arch 2006).

Sklop B. Onkogeneza

Člani raziskovalne skupine so dosegli izjemen uspeh na področju karcinogeneze glave in vratu s širokim mednarodnim priznanjem in uveljavitvijo Ljubljanske klasifikacije predstopenj v razvoju ploščatoceličnega karcinoma grla in ustne votline. Dopolnjene kriterije za histološko razvrstitev sprememb v posamezno rizično grupo smo ovrednili še z imunohistokemičnimi in molekularno-genetskimi preiskavami in rezultati 25-letnega sledenja bolnikov s podatki o prehodu posameznih oblik predstopenj raka v ploščatocelični karcinom grla. Dosedaj največja objavljena študija bolnikov s predstopnjami raka grla je potrdila prejšnje rezultate preiskav na manjšem številu bolnikov. Ugotovili smo, da je v 25 letih le 1,1% (12/1089) bolnikov z benignimi spremembami (skvamozna hiperplazija in hiperplazija celic bazalne in parabazalne plasti) prešlo v ploščatocelični karcinom grla v obdobju od 1,5 do 21 let. Pri bolnikih z atipično hiperplazijo pa smo ugotovili, da je kar 9,5% bolnikov (17/179) v obdobju od 2 do 24 let

zbolelo za rakom grla. Ti rezultati ponovno potrjujejo pomen Ljubljanske klasifikacije in izbranih histoloških kriterijev za razvrstitev sprememb v benigno skupino, ki vključuje skvamozno hiperplazijo in hiperplazijo celic bazalne in parabazalne plasti in v potencialno maligno skupino z atipično hiperplazijo (vabljen članek: Gale N in sod. *Histopathology*, v tisku). Imunohistokemična preiskava o izražanju beljakovine onkogene eIF4E je pokazala, da eIF4E beljakovina ni zanesljiv napovedni dejavnik prehoda atipične hiperplazije v invazivni ploščatocelični karcinom grla. Izražanje te beljakovine pri bolnikih z atipično hiperplazijo, ki so v različnih časovnih obdobjih zboleli za rakom grla v primerjavi s tistimi, pri katerih atipična hiperplazija ni prešla v ploščatocelični karcinom grla, se ni signifikantno razlikovalo (Gale N in sod. *Histopathology*, v tisku).

Glavnina imunohistokemičnih in molekularnogenetskih preiskav na področju karcinogeneze glave in vratu je bila posvečena reaktivaciji encima telomeraze v tem procesu. Telomeraza je encim, zgrajen iz več podenot, ki nadzoruje podvajanje linearnih koncev kromosomov med vsako celično delitvijo. Za aktivnost encima je ključna katalitična podenota (hTERT), zato je njeno izražanje natančno uravnavano. Telomerazne aktivnosti v večini somatskih celic ni. Ponovna aktivacija telomeraze je prisotna v 90% malignih tumorjev, tudi pri ploščatoceličnih karcinomih grla. Raziskave so pokazale, da je koncentracija hTERT mRNA v tkivih dobro merilo za oceno stopnje telomerazne aktivnosti. Koncentracijo hTERT mRNA smo zato ocenjevali v 140 tkivnih vzorcih sluznice grla, ki so predstavljali različne morfološke stopnje v procesu karcinogeneze sluznice grla. Dokazali smo, da koncentracija hTERT mRNA v sluznici grla narašča sorazmerno s stopnjo sprememb v epiteliju. hTERT mRNA je bila prisotna v 7% vzorcev normalnega epitelija grla, 20% ploščatoceličnih hiperplazij, 37% bazalnih/parabazalnih hiperplazij, 75% atipičnih hiperplazij, 89% intraepitelijskih karcinomov in 85% invazivnih ploščatoceličnih karcinomov. S statistično analizo smo potrdili, da lahko v procesu karcinogeneze sluznice grla razlikujemo dve skupini sprememb, ki se značilno razlikujeta v količini hTERT mRNA in s tem tudi v telomerazni aktivnosti: 1. normalni epitelij in reaktivno spremenjeni epitelij, ter 2. atipična hiperplazija, intraepitelijski in invazivni ploščatocelični karcinom. Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da je ponovna aktivacija telomeraze zgodnji dogodek v karcinogenezi ploščatoceličnega karcinoma grla in je prisotna že v prekanceroznih spremembah sluznice grla. Za progresijo prekanceroznih sprememb sluznice grla v invazivni ploščatocelični karcinom pa so potrebne dodatne, še ne povsem poznane, genetske spremembe. (Luzar B in sod. *Mod Pathol* 2003; Luzar B in sod. *Histopathology* 2004; Luzar B in sod. *Mod Pathol* 2004; Luzar B in sod. *J Laryngol Otol* 2005).

V raziskavi stromalnih sprememb pri skvamoznih intraepitelijskih lezijah in ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu smo ugotovili, da so CD34 pozitivne stromalne celice prisotne v normalni sluznici grla in žrela in skvamoznih intraepitelijskih lezija, pri prehodu v ploščatocelični karcinom pa izginejo. Pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu se v stromi pojavijo miofibroblasti, ki izražajo gladko-mišični aktin. Ključno vlogo pri pretvorbi stromalnih celic v miofibroblaste ima verjetno povečano izražanje TGF- β 1. Naša raziskava je tudi pokazala, da so stromalne spremembe v tkivu ob invazivnem robu tumorja podobne kot v osrednjem delu tumorja in verjetno igrajo ključno vlogo pri invaziji (Kojc N in sod. *Hum Pathol* 2005).

Raziskave molekularno genetskih sprememb pri razvoju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu so pokazale prevladujoč vpliv sprememb tumorsko zaviranih genov (supresorske poti) v primerjavi s spremembami v genih popravljalnih mehanizmov DNA (mutatorska pot). Raziskave izgube heterozigotnosti so poleg sprememb gena p53 pokazale prevladujoče spremembe na ročici kromosoma 3p. Z natančnejšimi analizami smo ugotovili, da na tem mestu lahko izključimo spremembe gena VHL (von Hippel-Lindau), medtem ko sprememb genov Rassf1 in FHIT med seboj ni bilo mogoče z zanesljivostjo razmejiti (nadaljnje raziskave). Razvili smo zanesljivo metodo odkrivanja mRNA CD4 pozitivnih limfocitov T v resekcijskih vzorcih ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, ki bi jo lahko uporabili kot pomožno metodo pri načrtovanju zdravljenja bolnikov (Smerkolič S in sod. *Cell Mol Biol Lett* 2007). V raziskavi o vlogi survivina v laringalni karcinogenezi smo ugotovili, da ima močno povečana izraženost survivina negativno napovedno vrednost in vpliva na kopičenje beljakovine p53 (Pižem J in sod. *Histopathology* 2004). Imunohistokemična raziskava pro- in aktivne kaspaze 3 je pojasnila vpliv encimov na apoptozo v procesu laringalne karcinogeneze (Cör A in sod. *Virchows Arch* 2004). Naše preliminarne raziskave podtipov ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu kažejo, da imajo proteini adherentnih stikov med celicami verjetno pomembno vlogo pri njihovem razvoju. Pri vretenastoceličnem karcinomu smo dokazali izgubo E-kadherina in pojav N-kadherina, pri psevdovaskularnem karcinomu, ki je podtip adenoidnega (akantolitičnega) ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, pa smo dokazali izgubo E-kadherina (Zidar N in sod. *J Clin Pathol* 2006).

Sklop C. Genetske osnove nastanka bolezni

Molekularnogenetske raziskave so vključevale raziskave na področju raka in nekaterih

pogostejših dednih bolezni ter metodologije za iskanje variacij v bolezenskih genih. V študiji 129 bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom smo natančno opredelili pomen nekaterih potencialnih biomarkerjev p53, K-ras, Cox-2 in hTERT (Stražičar M in sod. Dis Markers 2008) in poskušali pojasniti vlogo dveh potencialnih za tumorje zaviralnih genov LATS 2 in S100A2 (Stražičar M in sod. Lung Cancer, 2008. V primerih kolorektalnega raka in raka dojke smo odkrili funkcijski polimorfizem v promotorskem delu ERBB4 gena -782 G>T, ki je bil značilno povezan s tem rakom (Rokavec M in sod. Clin Cancer Res 2007). Nadalje smo pri bolnicah z rakom dojke odkrili funkcijski polimorfizem v promotorskem delu TC21 gena, ki je bil značilno povezan z neugodnim izidom zdravljenja bolnic s tamoksifenom (Rokavec M in sod. Cancer Reserch 2008). Z imunohistokemijo smo raziskali izražanje gena pri 73 bolnicah z rakom dojke in ugotovili, da je izražanje značilno odvisno od -582C>T genotipa. Študija ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu in sporadičnega nedrobnoceličnega pljučnega raka je odkrila značilne genetske spremembe v ATP2A2 genu (Korošec B in sod. Cancer Genet Cytogenet 2006; Korošec B in sod. Cancer Genet Cytogenet 2008). Nekaterne spremembe ATP2A2 gena so bile značilno povezane s spremenjenim izražanjem mRNA v tumorskem tkivu. Z molekularnogenetsko analizo onkogenega RET pri bolnikih z družinsko obliko medularnega raka ščitnice smo potrdili že znane in odkrili nove družine z multiplo endokrino neoplazijo - MEN2. Družine smo razdelili na tri podtipa MEN-2A, MEN-2B in FMTC in ugotavljali korelacijo med genotipom in fenotipom (Bergant D in sod. Wien Klin Wochenschr 2006). Razvili smo metodo, ki omogoča relativno hitro analizo vseh 150 eksonov treh genov kolagena tipa IV, COL4A5, COL4A4 in COL4A4. V obsežni študiji kolagenskih genov pri 40 družinah z benigne družinsko hematurij in 17 družinah z Alportovim sindromom smo ugotovili 16 novih mutacij v COL4A5, COL4A4 in COL4A4 genih (Šlajpah M in sod. Kidney Int 2007; Šlajpah M. in sod. Pediatr Nephrol 2005). Nadalje smo v VMDR1 genu, ki je odgovoren za rezistenco na zdravila, odkrili haplotipe SNP-ji v eksonu 12 (1236 C>A), 21(A893S), in 26 (3435 C>T), ki so bili značilno povezani s Chronovo boleznijo in ulceroznim kolitisom (Potočnik U in sod. Genes Immun 2004). Analiza prnp gena vseh potencialnih primerov Creuzfeldt Jakobove bolezni je pokazala, da v nobenem primeru ni šlo za dedno obliko. Kodon 129 Met/Met je značilen za sporadični pojav bolezni tudi pri slovenski populaciji (Popović M, Glavač D in sod. Wien Klin Wochenschr 2004). Pri družinah z Darierjevo boleznijo smo v 70% odkrili mutacije v ATP2A2 genu. V skoraj polovici primerov je šlo za novo, za slovensko populacijo značilno mutacijo (Godič A, Glavač D in sod. Dermatology 2004). Analiza dednih oblik keratokonusa ni odkrila nobene okvare VSX1 gena v kodirajočem delu. Dodatne preiskave nekodirajočega predela VSX1 so pokazale nov polimorfni lokus v intronu 2, ki je bil značilno povezan samo z dedno obliko keratokonusa. Ob omenjenih študijah smo razvili tudi nove metodološke pristope za učinkovito in relativno cenovno ugodno odkrivanje variacij v bolezenskih genih, ki vključujejo kapilarno elektroforezo v kombinaciji s polimorfizmi enoverižne DNA (CE-SSCP), DHPLC metodologijo in razvoj DNA mikromrež.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Raziskovalni cilji so bili v celoti realizirani.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO Hantavirusna nefropatija;
		ANG Hantavirus nephropathy;
	Opis	SLO Avtorja sta predstavila bolnika s hemoragično vročico z renalnim sindromom ter sodobne lastne in tuje dosežke, povezane s patogenezo bolezni v tarčnem organu – ledvici. Izpostavila sta, da hantavirusi okužijo endotelijske celice in makrofage in niso citopatični. Značilno histopatološko sliko akutnega hemoragičnega intersticijskega nefritisa spremljajo elektronsko mikroskopske spremembe drobnih žil sredice. Okužene endotelijske celice in makrofagi kot tudi citotoksični limfociti T stvarjajo vrsto citokinov, ki imajo ključno vlogo pri nastanku okvare drobnih žil in njihove disfunkcije.

			The authors presented a patient with hemorrhagic fever with renal syndrome and both their own and the achievements of other authors, related to pathogenesis of the disease in the kidney. They highlighted that non-cytopathic hantaviruses infect endothelial cells and macrophages. Characteristic histopathologic picture of acute hemorrhagic interstitial nephritis is accompanied by electron microscopic lesions of small vessels in medulla. Infected endothelial cells, macrophages and cytotoxic T cells produce cytokines, which play a key role in the pathogenesis of vascular injury and dysfunction.
	Objavljeno v		Ferluga D, Vizjak A. Hantavirus nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:2237-44; IF (2007): 7,111
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		24720089
2.	Naslov	SLO	Šestnajt novih mutacij odkritih v genih COL4A3, COL4A4 in COL4A5 pri slovenskih družinah z Alportovim sindromom in benigno družinsko hematurijo;
		ANG	Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria;
	Opis	SLO	Alportov sindrom in bolezen tanke bazalne membrane sta pogosta vzroka družinske hematurije in sta povezana z mutacijami genov za alfa 5, alfa 3 in alfa 4 verige kolagena tipa IV. V molekularno genetski študiji so ugotovili 16 novih in tri že opisane mutacije kolagenskih genov. Izpostavili so ugotovitev že opisane mutacije G624D pri 6 nepovezanih družinah in pokazali, da so z isto mutacijo lahko povezani različni fenotipi. Nova ugotovitev raziskave je bila, da na X vezan Alportov sindrom in benigna družinska hematurija morda predstavljata nasprotna pola v spektru nefropatij COL4A5 gena.
		ANG	Alport syndrome and thin basement membrane disease are frequent causes of familial hematuria and are the result of mutations of genes encoding alpha 5, alpha 3 and alpha 4 chains of collagen IV. The molecular genetic study showed 16 novel and 3 already published mutations of the collagen genes. They stressed the finding of mutation G624D in 6 unrelated families and different phenotypes associated with the same mutation. The new finding of the study was that X-linked Alport syndrome and benign familial hematuria may represent two opposite poles of a spectrum of hereditary COL4A5 nephropathies.
	Objavljeno v		Šlajpah M, Gorinšek B, Berginc G, Vizjak A, Ferluga D, Hvala A, Meglič A, Jakša I, Furlan P, Gregorič A, Kaplan-Pavlovčič S, Ravnik-Glavač M, Glavač D. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. Kidney Int. 2007; 71:1287-95. IF (2007): 4,922.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		24241625	
3.	Naslov	SLO	Imunohistokemijsko izražanje aktivirane kaspaze-3 kot označevalke apoptoze v glomerulih pri humanem lususnem nefritisu;
		ANG	Immunohistochemical expression of activated caspase-3 as a marker of apoptosis in glomeruli of human lupus nephritis;
	Opis	SLO	V raziskavi so 51 biopsijskih vzorcev lususnega nefritisa uvrstili v ustrezen razred klasifikacije 2003 in določili indeksa aktivnosti in kroničnosti. Apoptotične celice so dokazovali z metodo TUNEL in z imunohistološko reakcijo na aktivirano kaspazo 3. Ugotovili so statistično značilno povezavo med številom apoptotičnih celic ter razredom lususnega nefritisa, indeksom aktivnosti, proliferacijo in dnevno proteinurijo. Raziskava je pokazala, da je apoptoza bolj intenzivna pri histomorfološko hujših glomerulnih spremembah, kar kaže na to, da je vpletena v razvoj vnetja pri lususnem nefritisu.
		ANG	In the study, 51 biopsy cases of lupus nephritis were classified according to 2003 classification, and the activity and chronicity indexes were established. Apoptotic cells were demonstrated by TUNEL method and immunohistologic reaction for activated caspase 3. They found a significant association between number of apoptotic cells and class of lupus nephritis, activity index, proliferation and daily proteinuria. The study showed that apoptosis is more intensive in severe glomerular histomorphologic lesions, suggesting that it is involved in the development of inflammation in lupus nephritis.

	Objavljeno v	Jeruc J, Vizjak A, Rozman B, Ferluga D. Immunohistochemical expression of activated caspase-3 as a marker of apoptosis in glomeruli of human lupus nephritis. Am J Kidney Dis. 2006; 48:410-18. IF (2006): 4,412.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	21959897
4.	Naslov	SLO Telomerazna katalitična podenota v karcinogenezi grla - imunohistokemijska študija;
		ANG Telomerase catalytic subunit in laryngeal carcinogenesis - an immunohistochemical study;
	Opis	SLO Reaktivacija telomeraze je prisotna v 90% malignomov, tudi v ploščatoceličnih karcinomih grla (PCG). Koncentracija hTERT mRNA je merilo za oceno stopnje telomerazne aktivnosti. Dokazali smo, da hTERT mRNA v sluznici grla narašča s stopnjo sprememb v epiteliju. Statistično smo potrdili, da v karcinogenezi PCG razlikujemo dve skupini sprememb, ki se značilno razlikujeta v količini hTERT mRNA: normalni epitelij in reaktivno spremembe ter atipična hiperplazija, intraepitelni in invazivni PCG. Reaktivacija telomeraze je zgodnji dogodek v razvoju PCG in je prisotna že v predstopnjah PCG.
		ANG Telomerase is re-activated in 90% of malignant neoplasms, including laryngeal cancer (SCC). Quantification of hTERT gene expression can be used as an alternative to telomerase activity measurement. The presence and relative quantity of hTERT mRNA in increases progressively with the degree of epithelial abnormalities. Statistical analysis revealed two groups of laryngeal changes: normal and reactive lesions, and atypical hyperplasia, intraepithelial and invasive SCC. Telomerase re-activation is an early event in laryngeal carcinogenesis, already detectable at the stage of precancerous lesions.
	Objavljeno v	Luzar B, Poljak M, Gale N. Telomerase catalytic subunit in laryngeal carcinogenesis - an immunohistochemical study. Mod Pathol. 2005; 18:406-411. IF (2005): 3,426.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	18354649	
5.	Naslov	SLO Patologija in genetika tumorjev glave in vratu;
		ANG Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours;
	Opis	SLO Najpomembnejši dosežek v sklopu karcinogeneze glave in vratu je bilo sodelovanje N. Gale in N. Zidar v mednarodni monografiji o tumorjih glave in vratu. Prispevali sta poglavja o ploščatoceličnem karcinomu grla (PCG) in njegovih podtipih, prekancerozah, papilomih grla in prekancerozah ustne votline. V knjigi so objavljeni lastni raziskovalni dosežki: Ljubljanska klasifikacija predstopenj PCG in ustne votline, dopolnjena z izsledki imunohistokemičnih in molekularnih raziskav, izsledki raziskav papilomov grla in lastna dognanja raziskav podvrst PCG.
		ANG The most relevant achievement is the contribution of Dr.Gale and Dr.Zidar to four distinguished international monographs on head and neck pathology. They contributed chapters on squamous cell carcinoma (SCC) of the larynx and its subtypes, precancerous lesions, papillomas of the larynx and oral cavity. The chapters included their previously published research results, i.e. on the Ljubljana classification of precancerous lesions of the larynx and oral cavity, on papillomas of the larynx, and subtypes of SCC of the larynx.
	Objavljeno v	Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). WHO Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, IARC, Lyon, 2005
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
COBISS.SI-ID	20695769	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	SLO Mednarodni znanstveni simpozij "Molecular Diagnostics in Medicine" - XXVI Memorial Meeting to Professor Janez Plečnik, Ljubljana, 30.11. - 2.12. 2005;
		ANG International scientific symposium "Molecular Diagnostics in Medicine" - XXXVI Memorial Meeting for Prof Janez Plečnik, Ljubljana, 30. 11.-2.12.

	ANG	2005:
Opis	SLO	Mednarodni simpozij "Molecular Diagnostics in Medicine" smo organizirali z namenom, da predstavimo sodobne metode molekularne genetike ter njihovo raziskovalno in diagnostično uporabnost v sodni medicini, patologiji in mikrobiologiji. Predstavljenih je bilo 53 predavanj in 23 plakatov. Poleg uveljavljenih domačih strokovnjakov je z vabljenimi predavanji sodelovalo 10 strokovnjakov in raziskovalcev iz tujine. Znanstvenega simpozija se je udeležilo 639 domačih in tujih udeležencev. Izšel je zbornik predstavljenih del, namenjen dodiplomskemu in podiplomskemu izobraževanju na tem področju.
	ANG	International symposium "Molecular Diagnostics in Medicine" was organized with intention of presenting the up-date molecular genetic methods and their research as well as scientific application in forensic medicine, pathology and microbiology. There were 53 lectures and 23 posters presented at the symposium. Beside recognized Slovene experts, 10 experts and researchers from abroad presented their invited lectures. The symposium was attended by 639 participants from Slovenia and from abroad. The symposium Proceedings will be used for undergraduate and postgraduate education in this field.
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	Molekularna diagnostika v medicini. Zbornik predavanj. Uredniki: Luzar B, Poljak M, Glavač D, Balažič J. Medicinska fakulteta, 2005, 480 strani.	
Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
COBISS.SI-ID	223360768	
2. Naslov	SLO	Fibrilarni glomerulonefritis, imunotaktoidna glomerulopatija in diferencialne diagnoze;
	ANG	Fibrillary glomerulonephritis, immunotactoid glomerulopathy and differential diagnosis;
Opis	SLO	Slikovno bogato predavanje je temeljilo na dosežkih naše raziskovalne skupine in dolgoletnih strokovnih izkušnjah z elektronsko mikroskopsko analizo glomerulov pri različnih ledvičnih boleznih. Predstavljeni in kritično obravnavani so bili kriteriji za diagnozo fibrilarnega glomerulonefritisa in imunotaktoidne glomerulopatije. Prikazano je bilo, kako znanstveni dosežki prispevajo k izboljšanju biopsijske diagnostike v vsakodnevni praksi. Posebej je bila poudarjena pestrost glomerulnih fibrilarnih imunskih odlag pri bolnikih z lupusnim nefritisom. Predavanje je bilo deležno široke odmevnosti.
	ANG	The richly illustrated lecture was based on the long experience of the research group in electron microscopy analysis of glomeruli in various kidney diseases. Criteria for the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy were critically presented. It was shown how scientific achievements contribute to higher level of biopsy diagnostics in everyday practice. The variability of glomerular fibrillary deposits in patients with lupus nephritis was particularly stressed. There was a wide response at the congress.
Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
Objavljeno v	Ferluga D, Vizjak A, Hvala A. Fibrillary glomerulonephritis, immunotactoid glomerulopathy and differential diagnosis. In: Update in Pathology. 21th European Congress of Pathology; 2007 Sep 8-13; Istanbul. Istanbul: European Society of Pathology, 2007; 56-9.	
Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
COBISS.SI-ID	23680473	
3. Naslov	SLO	Zbornik 20. Evropski kongres za patologijo. Nefropatološki predkongresni sestanek "Novosti v nefropatologiji";
	ANG	Proceedings 20th European Congress of Pathology. Nephropathology Pre-congress Meeting "Updates in Nephropathology";
Opis	SLO	Nefropatološki predkongresni simpozij je organizirala Delovna skupina za nefropatologijo pri Evropskem društvu za patologijo (predsednik D. Ferluga, tajnik A. Vizjak). Zbornik simpozija obsega 17 prispevkov vabljenih predavateljev iz evropskih držav in Združenih držav Amerike, mednarodno uveljavljenih vrhunskih strokovnjakov in raziskovalcev na področju nefropatologije in transplantacije in podaja najsodobnejša dognanja na tem

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

			področju patologije. Zbornik je poučno in koristno branje za vse tiste, ki se usmerjajo v nefropatologijo.
		ANG	The Nephropathology Pre-congress Meeting was organized by the Nephropathology Working Group of the European Society of Pathology (President D. Ferluga, secretary A. Vizjak). The Proceedings include 17 articles of invited lecturers from Europe and the United States of America. They are all internationally recognized experts in the field of nephropathology and transplantation, and they present the most up-to-date findings in this field of pathology. The Proceedings will be educative and be useful reading for anyone oriented to nephropathology.
	Šifra		C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
	Objavljeno v		A. Vizjak, D. Ferluga, J.A. Bruijn, M.J. Mihatsch, editors. 20th European Congress of Pathology. Nephropathology Pre-congress Meeting "Updates in Nephropathology". Ljubljana: University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Pathology; 2005
	Tipologija		2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID		221877248
4.	Naslov	SLO	D. Ferluga - predsednik Delovne skupine za nefropatologijo Evropskega društva za patologijo v letih 2003-2007;
		ANG	D. Ferluga - chairman of the Nephropathology Working Group of the European Society of Pathology 2003-2007;
	Opis	SLO	Delovna skupina za nefropatologijo je bila ustanovljena na pobudo D. Ferluge kot mednarodno priznanega strokovnjaka in raziskovalca na področju nefropatologije. Ustanovitev delovne skupine za nefropatologijo je spodbudila nadaljni razvoj tega področja tako strokovno kot raziskovalno. V času predsedovanja je D. Ferluga organiziral odmevne nefropatološke seje na 2nd Intercontinental Congress of Pathology, Iguassu Falls 2004, 20th European Congress of Pathology, Pariz 2005, 2nd Intercongress of the European Society of Pathology, Ioannina 2006 in 21st European Congress of Pathology, Istanbul 2007.
		ANG	The Nephropathology Working Group was established on the initiative of D. Ferluga, as an internationally recognized expert in the field of nephropathology. The establishment of the Working Group has stimulated professional and scientific development of this field. During his chairmanship, D. Ferluga organized successful nephropathology sessions at the 2nd Intercontinental Congress of Pathology, Iguassu Falls 2004, 20th European Congress of Pathology, Paris 2005, 2nd Intercongress of the European Society of Pathology, Ioannina 2006 and the 21st European Congress of Pathology, Istanbul 2007.
	Šifra		D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v		Ni objave.
	Tipologija		4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID		0
5.	Naslov	SLO	N. Gale - članica Izvršilnega odbora Evropskega društva za patologijo za obdobje 2005-2009;
		ANG	N. Gale - member of the Executive Committee of the European Society of Pathology for the period between 2005-2009;
	Opis	SLO	N. Gale je bila izvoljena za članico Izvršilnega odbora Evropskega društva za patologijo za obdobje 2005-2009. Izvolitev je priznanje za njeno uspešno znanstveno-raziskovalno in strokovno dejavnost na področju patologije glave in vratu ter delovanje v Delovni skupini za patologijo glave in vratu pri Evropskem društvu za patologijo. Izvolitev je priznanje celotni slovenski patologiji, ki je uveljavljena v mednarodnem prostoru. N. Gale sodeluje tudi kot vabljen predavateljica na Evropski šoli za patologijo (Ankara 2006, Zagreb 2007) in na šoli Internacionalne akademije patologov (Bonn 2008).
		ANG	N. Gale has been elected a member of the Executive Committee of the European Society of Pathology (ESP) for the period between 2005-2009, which is major recognition of her fruitful work in the field of head and neck pathology, as well as her active participation in the Working Group of Head and Neck Pathology of the ESP. Her election is an important event for Slovene pathologists who have been internationally recognised for decades.

		N. Gale has also been an invited lecturer at the European School of Pathology (Ankara 2006, Zagreb 2007), and International Academy of Pathology (Bonn 2008).
Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
Objavljeno v	Ni objave.	
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
COBISS.SI-ID	0	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Pomembni in mednarodno odmevni so dosežki naše raziskovalne skupine, ki prispevajo k razumevanju imunskih mehanizmov tkivne okvare in vnetja ledvic in ožilja pri različnih boleznih. Člani skupine so svoje izvirne dosežke prikazali v člankih, objavljenih v prestižnih revijah, ki jih navaja SCI. Na eni največjih preiskovanih skupin 358 bolnikov so dokazali odvisnost med distribucijo in intenzivnostjo glomerulnih subendotelialnih depozitov in oblikami aktivnega lupusnega nefritisa. Naše raziskave na izoliranih glomerulih so opozorile na pomen apoptoze in aktivacije provnetnih genov v patogenezi lupusnega nefritisa. Potrdile so tudi pomembno vlogo apoptoze pri zgodnjem miokardnem infarktu. Postavili smo hipotezo, da je odsotnost z glomerulnimi primerljivih vnetnih sprememb na arteriolah in arterijah v ledvici pri istem bolniku posledica razlik v endotelijskih celicah. V razliko od fenestriranih glomerulnih nefenestrirane arteriolne in arterijske endotelijske celice onemogočajo neposreden stik imunskih depozitov s plazemskimi beljakovinami, iz katerih z aktivacijo nastajajo vnetni mediatorji. Doslej največja objavljena klinično-patološka raziskava C1q nefropatije je pokazala, da je bolezen patogenetsko heterogena. Bolezen se namreč lahko klinično in histopatološko izraža kot imunsko kompleksni glomerulonefritis oz. vaskulitis ali pa kot nevnetna podocitopatija z nefrotskim sindromom in minimalnimi glomerulnimi spremembami oz. fokalno segmentno glomeruloklerozo. V raziskavi hantanske nefropatije smo z elektronsko mikroskopsko analizo potrdili, da je osnovna tarča drobno žilje zunanje sredice ledvic. Vse kaže, da endoteliotropni hantavirusi niso neposredno citopatogeni, ampak je žilna okvara interakcija številnih, ob okužbi sproščenih citokinov. Pomemben je naš raziskovalni prispevek v mednarodni skupini raziskovalcev, ki je izdelala kriterije za diagnozo še vedno enigmatične balkanske endemske nefropatije.

Mednarodno priznanje naših originalnih izsledkov za klasifikacijo predstopenj v razvoju ploščatoceličnega karcinoma grla in ustne votline (Ljubljanska klasifikacija) je največji dosežek članov naše raziskovalne skupine. Dopolnjene kriterije za histološko razvrstitev sprememb v posamezno rizično grupo smo ovrednotili še z imunohistokemičnimi in molekularno-genetskimi preiskavami (reaktivacija encima telomerase, stromalne spremembe ter vloga survivina in FIHT gena v razvoju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, novi dosežki v procesu apoptoze) in rezultati 25-letnega sledenja več kot 100 bolnikov s predstopnjami raka in prehodom v karcinom v 1,1% v skupini z nizko rizičnimi spremembami in v 9,5% v skupini rizičnega epitelija. Naši dosežki so postali mednarodno priznani in člani naše raziskovalne skupine so bili vabljeni avtorji posameznih poglavij v petih uglednih strokovno-znanstvenih monografijah o tumorjih glave in vratu. Naši rezultati tako pomembno prispevajo k novim spoznanjem v procesu karcinogeneze in odkrivanju diagnostičnih in napovednih dejavnikov.

V naših molekularno genetskih raziskavah smo pokazali na nekatere nove in pomembne korelacije med genotipom in fenotipom pri dednih sindromih v slovenski populaciji. Rezultati takšnih raziskav so pomembni tudi v okviru svetovnega projekta "Humani variom", ki je še v začetni fazi in katerega cilj je zbrati, hraniti in posredovati vse genetske variacije, ki bi lahko imele pomen za človekovo zdravje. V okviru mednarodnega sodelovanja skupine GENICA smo odkrili nekatere nove potencialne biomarkerje pri kolorektalnem raku in raku dojke. Eden od takšnih markerjev v promotorskem predelu gena TC21 je pokazal na pomembno povezavo med preživetjem bolnic z rakom dojke in zdravljenjem s tamoksifenom.

ANG

Important and internationally recognized achievements of our research team contributed to the understanding of immune mechanisms of tissue injury and inflammation in the kidney and vasculature in different diseases. The members of the team presented their original achievements in the papers published in prestigious journals, cited by the SCI. In one of the largest studies of 358 patients, we demonstrated the relationship between the distribution and the intensity of the glomerular subendothelial deposits on one side and forms of active lupus nephritis on the other side. Our studies on isolated glomeruli drew attention to the significance

of apoptosis and activation of the proinflammatory genes in the pathogenesis of lupus nephritis. They also confirmed the significant role of apoptosis in the early myocardial infarction. We proposed the hypothesis that the absence of the inflammatory changes in the renal arterioles and arteries in comparison with glomeruli might be attributed to the non-fenestrated endothelial cells in these vessels preventing direct contact of immune deposits with the plasma proteins, from which by activation inflammatory mediators are released. The largest study of the clinico-pathologic correlation in C1q nephropathy published so far showed the pathogenetic heterogeneity of the disease. The disease can namely manifest clinically and histopathologically as immune complex glomerulonephritis and vasculitis, resp., or as a noninflammatory podocytopathy presented with nephrotic syndrome and minimal changes or focal segmental glomerulosclerosis. In the study of hantavirus nephropathy, our electron microscopical analysis confirmed that the small vessels of the outer kidney medulla are the main target. It appears that the endotheliotropic hantaviruses are not cytopathogenic and vascular injury results from the interaction of numerous cytokines released during the infection. Significant is also our contribution in the international research group, which elaborated detailed diagnostic criteria for still enigmatic Balkan endemic nephropathy.

The international recognition of the original standpoints on classification of precancerous lesions of the larynx and oral cavity (the Ljubljana classification) has been a major success for our research team. Additional criteria for histological evaluation of these lesions were based on immunohistochemical and molecular-genetic analyses (telomerase reactivation, stromal changes and the role of survivin and FHIT gene in the process of squamous cell carcinoma development, and new insights of the apoptosis) as well as on a 25-year follow-up study of patients at different stages of squamous intraepithelial lesions with malignant alteration of 1.1% of cases with the low-risk lesions and of 9.5% of the high risk lesions. Our results have become internationally recognized and the members of our research group were invited authors of some chapters of five scientific books on the head and neck tumors. Our research work, therefore, significantly contributed to reveal new mechanisms in the development of squamous intraepithelial lesions in the head and neck region, as well as to new diagnostic and prognostic factors.

In our molecular genetic investigations, we drew attention on some important and unique correlations between genotype and phenotype in several hereditary based syndromes. These data are currently being collected also by The Human Variome Projects, which is the global community's effort to collect, keep and make accessible information on genetic variations affecting human health. Within the research collaboration with The Interdisciplinary Study Group on Gene Environment Interaction and Breast Cancer (GENICA), we found several potential biomarkers for colorectal cancer and breast cancer. A study on breast cancer patients suggested that the TC21 promotor polymorphism was significantly associated with tamoxifen treatment and outcome.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Uvajanje sodobne tehnologije, novih razvrstitev bolezni ledvic in ožilja, redno klinično-patološko sodelovanje in pridobljene raziskovalne izkušnje pomembno prispevajo k dvigu kavitete zahtevne in zapletene biopsijske diagnostike. natančnejše kvalitativno in kvantitativno opredeljevanje imunske in neimunske oblike kakor tudi stopnje tkivnih sprememb v biopsijskem vzorcu omogočajo kliniku, da v praksi izbere najustreznejše zdravljenje, pa tudi da z rebiopsijami na najobjektivnejši način spremlja učinek zdravljenja in potek bolezni.

Vse navedene raziskave karcinogeneze tumorjev v področju glave in vratu ter njihovih predstopenj prispevajo k izboljšanju kvalitete biopsijske dejavnosti in s tem k učinkovitejšem zdravljenju in ustrežnejšim napovednim opredelitvam. Ti rezultati pomembno prispevajo k izboljšanju zdravstvenega stanja prebivalcev Slovenije in še posebej ogrožene populacije (kadilci in ljudje s prekomernim uživanjem žganih pijač).

Molekularnogenetske raziskave obsegajo raziskave na področju nekaterih dednih bolezni in raka, ki doslej v slovenski populaciji še niso bile raziskane. Razvili smo učinkovit molekularnogenetski pristop za odkrivanje nekaterih dednih sindromov v slovenski populaciji npr. multiple endokrine neoplazije - MEN2, Alportovega sindroma in benigne družinske hematurija, Darierjeve bolezni in Creutzfeldt Jakobove bolezni. Nadalje smo pri kompleksnih boleznih, kot so Chronova bolezen, kolorektalni rak, pljučni rak in rak dojke pokazali na nekatere pomembne povezave med geni in boleznijo. To nam bo omogočilo presejanje populacije in identifikacijo novih družin, kar je lahko povezano tudi z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem. Odkrili smo tudi več novih in za slovensko populacijo značilnih mutacij. Ob tem pa smo razvili tudi nove metodološke pristope za učinkovito in relativno cenovno ugodno odkrivanje variacij v bolezenskih genih, ki vključujejo kapilarno elektroforezo v kombinaciji s polimorfizmi enoverižne DNA (CE-SSCP), DHPLC metodologijo in razvoj DNA mikromrež.

Vse naše raziskave imajo tudi pomembno vlogo pri dodiplomskem in podiplomskem

izobraževanju študentov biomedicine in zdravnikov.

ANG

The introduction of modern technologies, new classifications of renal and vascular diseases, regular clinico-pathological collaborating and the archived research experiences significantly contribute to the higher level of pretentious and complicated biopsy diagnostics. Detailed qualitative and quantitative evaluation of immune and non-immune forms and grades of tissue changes in biopsy samples enables clinicians to make the most appropriate decision for the therapeutic approach and with rebiopsies in the most objective way to follow the effect of therapy and course of the disease.

The results of our research of the head and neck carcinogenesis enable earlier diagnostics and more successful treatment of squamous intraepithelial lesions in the head and neck region and thus significantly contribute to improve the state of health of inhabitants of Slovenia, particularly of those with high risk factors (smokers and drinkers).

Molecular genetic investigations included some hereditary syndromes as well as cancer, which have not yet been investigated in Slovenian population. We developed an efficient molecular genetic approach for screening of several hereditary diseases in Slovenian population e.g.; multiple endocrine neoplasia MEN-2, Alport syndrome and benign familial hematuria, Darier disease and Creutzfeldt Jakob disease. Furthermore, we showed some important associations with genes in complex diseases such as Chron disease, lung cancer, colorectal cancer and breast cancer. This approach enables us to perform a population screening and identification of novel families with this syndrome that is also associated with early detection and treatment of the disease. We found in hereditary diseases several new and for Slovenian population specific mutations. Through these studies we also developed new methodological approaches for efficient and relatively cost-effective detection of variations in disease genes including capillary electrophoresis-single stranded conformation polymorphism (CE-SSCP), DHPLC methodology and construction of DNA microarray.

In addition, our research work importantly influences the under- and postgraduate education of biomedical students and doctors.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	1	
- doktorati	10	5
- specializacije	5	
Skupaj:	16	5

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	4	1	2
- gospodarstvo	2		
- javna uprava			
- drugo	4		3
Skupaj:	10	1	5

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
LUZAR B (ur.), POLJAK M (ur.), GLAVAČ D (ur.), BALAŽIC J (ur.).	76

1.	Molekularna diagnostika v medicini : zbornik predavanj = Molecular Diagnostics in Medicine : Proceedings. V Ljubljani: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2005. XIV, 480 str., ilustr., tabele. ISBN 961-6264-71-0. [COBISS.SI-ID 223360768]	
2.	VIZJAK A (ur.), FERLUGA D (ur.), BRUIJN J (ur.), MIHATSCH, MJ (ur.). Programme, Proceedings of the Nephropathology Pre-congress Meeting Updates in Nephropathology and Transplantation: the 20th European Congress of Pathology, 2005 Sep 3, Paris. Ljubljana: Faculty of Medicine, Institute of Pathology, 2005. 41 str., ilustr. ISBN 961-6502-24-7. [COBISS.SI-ID 221877248]	17
3.	Zbirka molekularnogenetskih testov GLAVAČ D (ur.). Molekularnogenetski testi. Ljubljana: Slovensko društvo za humano genetiko, 2006. ISBN 961-238-584-X. [COBISS.SI-ID 224525568].	620
4.	ROTT T (ur.), LUZAR B (ur.). Pljučni rak - današnje stanje in perspektive = Lung Cancer - State of Art and Perspectives. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2007. ISBN 978-961-6502-27-6. [COBISS.SI-ID 236398848]	43
5.	CERAR, Anton (ur.), LUZAR, Boštjan (ur.), ROTT, Tomaž (ur.), ZIDAR, Nina (ur.). Patologija : izbrana poglavja iz patologije z navodili za vaje. 3., razširjena in prenovljena izd. V Ljubljani: Katedra za patologijo Medicinske fakultete, 2006. VII, 345 str., ilustr. ISBN 961-6264-84-2. ISBN 978-961-6264-84-6. [COBISS.SI-ID 229382400]	37
6.	CERAR, Anton (ur.), ŠTABUC, Borut (ur.), LUZAR, Boštjan (ur.). Tumori debelega črevesa in danke = Colorectal tumors. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2008. 274 str., ilustr. ISBN 978-961-6502-28-3. [COBISS.SI-ID 242707712]	33
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	2
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	3
Skupaj:	5

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

6. Okvirni program EU. Archive tissues: Improving molecular medicine research and clinical practice. 2007-2009. Glavni nosilec prof. dr. Stanta Giorgo, Molecular Histopathological Laboratory , International Center of Genetic Engineering and Biotechnology, Trst, Italija.

6. okvirni program EU, MARIE CURIE TRAINING SITE - 2004-2006. Interdisciplinary Study Group on Gene Environment Interaction and Breast Cancer in Germany. Dr. Margarete Fischer Bosch Institute of Clinical Pharmacology (IKP), Stuttgart in cooperation with the Eberhard Karls Universität Tübingen, Germany (sodelovanje s prof.dr. Hiltrud Brauch - doktorsko delo Matjaž Rokavec, univ.dipl.kem).

SLO-US-2004/47 "Študije izražanja ABCR genov pri raku s kvantitativno RT-PCR metodologijo".

SLO-US-2004/48 "Vpliv polimorfizmov v genih imunskega odgovora na razvoj raka".

SLO-MAK-2005/10 "Molekularno-genetska raziskava makedonskih družin z Alportovim sindromom in benigno družinsko hematurijo".

Skupni znanstveno-raziskovalni projekt v okviru znanstvenega in tehnološkega sodelovanja med BiH in Republiko Slovenijo, 2005-06. Balkanska endemska nefropatija "follow-up" študija (vodji projekta prof dr. Dušan Ferluga in dr. Goran Imamović).

Mednarodni projekt pod okriljem WHO "Endemic (Balkan) Nephropathy - Reevaluation of Diagnostic Criteria and Public Health Activities; od 2008 dalje

International Study Group of Fabry Nephropathy; 2007 dalje; vodji projekta prof. dr. Agnes Fogo, Nashville, USA in prof. dr. David Warnock, Birmingham, USA.

Skupna študija C1q nefropatije. 2006-2007. Prof dr. J.C. Jennette, University of North Carolina, School of Medicine, Dept of Pathology and Lab Medicine, Chapel Hill, USA.

Department of Histopathology, University College London, United Kingdom: prof. dr. Leslie Michaels: Studies of the precursor lesions of the larynx and oral cavity.

Dept of Anatomic Pathology, Hospital Clinic Villaroel, Barcelona, Spain: prof. dr. Antonio Cardesa and dr. Lluçia Alos: Studies of the precursor lesions of the larynx and oral cavity; Studies of laryngeal cancer and its subtypes; Analysis of components of adherens and desmosomal junctions in subtypes of the squamous cell carcinoma of the head and neck.

Institute of Pathology, Technical University of Munich, Germany: prof. dr. Karl-Friederich Becker, prof. dr. Heinz Höfler: Analysis of components of adherens and desmosomal junctions in subtypes of the squamous cell carcinoma of the head and neck.

Department of Human Pathology and Oncology, University of Florence, Italy: prof. dr. Alessandro Franchi: Study of expression of p16 in sinonasal malignant melanoma.

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	Cerar A, Luzar B, Rott T, Zidar N, ured. Patologija: izbrana poglavja iz patologije z navodili za vaje. 3. razširjena in prenovljena izdaja
Opis	Učbenik za študente splošne in dentalne medicine v novi, razširjeni, prenovljeni in bogato slikovno opremljeni izdaji zajema poleg navodil za patohistološke, obdukcijske in makroskopske vaje tudi teoretična spoznanja o vzorcih, razvoju in patomorfoloških značilnostih splošnih bolezenskih dogajanj, zlasti tkivne okvare vnetja in tumorjev, obravnava pa tudi najpomembnejše specifične bolezni organov.
Objavljeno v	V Ljubljani: Katedra za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, 2006. ISBN 961-6264-84-2. ISBN 978-961-6264-84-6.

COBISS.SI-ID	229382400
---------------------	-----------

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Bernik F, Gams M, Jerala R, Mladenić D, Gale N, Blinc R, Kobal E, Meh D. Morda se premalo zavedamo pomena priloge Znanost : drugi o nas.
Opis	V prispevku so znanstveniki iz različnih področij znanosti prikazali svoje poglede na organizacijo in sedanje stanje raziskovalnega dela v Sloveniji. Analizirali so možnosti, kako izboljšati raziskovalno dejavnost pri nas in kakšni ukrepi bi bili potrebni, da bi naše raziskovalno delo postalo bolj primerljivo v mednarodnem prostoru.
Objavljeno v	Delo (Ljubl.), 5.10.2006, letn. 48, št. 231, str. 231-232.
COBISS.SI-ID	20185383

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Patologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski študij
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
2.	Naslov predmeta	Patologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski študij
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
3.	Naslov predmeta	Molekularna biologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski študij
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru
4.	Naslov predmeta	1. Patologija, patogeneza in klinično-patološke korelacije pri glomerulnih ledvičnih boleznih 2. Patologija glave in vratu 3. Molekularna genetika v patologiji
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski študij- izbirni predmeti
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
5.	Naslov predmeta	1. Raziskave v klinični medicini 2. Molekularna genetika raka 3. Izbrana poglavja iz humane genetike
	Vrsta študijskega programa	podiplomski študij - Biomedicina
	Naziv univerze/	

	fakultete	Univerza v Ljubljani
6.	Naslov predmeta	1. Genomika 2. Gensko zdravljenje 3. Metode za odkrivanje variacij v genomih
	Vrsta študijskega programa	podiplomski študij - Genetika
	Naziv univerze/fakultete	Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani
7.	Naslov predmeta	Genetika
	Vrsta študijskega programa	podiplomski študij - Biomedicinska tehnologija
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	

G.03.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj						
G.04.01	Dvig kvalitete življenja		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe		<input checked="" 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"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture						
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura		<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura		<input checked="" 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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar¹⁵

Naše raziskave pomembno prispevajo k razvoju sodobnejših preiskovalnih metod in dvigu kvalitete strokovno-zdravstvene dejavnosti tako pri diagnosticiranju kot tudi pri zdravljenju bolezni. Poleg tega rezultati naših raziskav vplivajo na dvig kvalitete dodiplomskega in podiplomskega študija na področju medicine in biomedicine. Objave raziskovalnih dosežkov v mednarodno priznanih znanstveno-strokovnih revijah, knjigah mednarodnih založb in predstavitve na mednarodnih znanstveno-strokovnih srečanjih prispevajo k ugledu slovenske znanosti v svetu.

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 5., 6. in 7. 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

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblašcene osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
-------------------------------	--	--

Dušan Ferluga	in/ali	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Kraj in datum:

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1253

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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, 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](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006,106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a