

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/85



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4026	
Naslov projekta	Transport in RNA vezava proteinov TDP-43 in FUS - implikacije za ALS/FTLD spekter nevrodegenerativnih bolezni	
Vodja projekta	15813 Boris Rogelj	
Tip projekta	J Temeljni projekt	
Obseg raziskovalnih ur	7560	
Cenovni razred	C	
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014	
Nosilna raziskovalna organizacija	2451 Zavod Biomedicinski Raziskovalni Inštitut	
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo 106 Institut "Jožef Stefan" 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 1683 CELICA, biomedicinski center, d.o.o.	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija	
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)	
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.05 Druge medicinske vede	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Frontotemporalna lobalna degeneracija (FTLD) in amiotrofična lateralna skleroza (ALS) sta dve končni obliki fenotipskega spektra neustavljivo napredujoče in smrtne bolezni. Uspešnih metod zdravljenja ni in do pred kratkim se je zelo malo vedelo o

vzrokih nastanka bolezni. Nedavna odkritja na področju genetike in patologije bolezni so pokazala pomembnost TDP-43 (TAR DNA binding protein) in FUS (fused in sarcoma) proteinov pri patogenezi ALS in FTLD. TDP-43 pozitivne citoplazemske inkluzije so dokazali tudi pri 30% Alzheimerjevih bolnikov, 20% primerov demence z Lewyjevim telesci in pri še nekaterih drugih nevrodegenerativnih boleznih. TDP-43 in FUS imata nekaj izrazitih podobnosti: a) mutacije, ki so povezane z nastankom ALS se nahajajo v C-terminalnem delu proteina; b) oba sta poglavitno nuklearna proteina, vendar se pri bolezni akumulirata v citoplazmi in tvorita velike inkluzije; c) oba imata domene za vezavo DNA in RNA ter sta vključena v procesiranje in regulacijo RNA. Napačno procesiranje in kopičenje obeh proteinov lahko vodi do izgube njune funkcije (npr. zmanjšano procesiranje RNA v jedru) in tako direktno pripomorejo k nastanku nevrodegeneracije. Oba proteina tvorita agregate v prizadetih nevronih in mogoče ti agregati pridobijo toksično funkcijo. Funkcionalne podobnosti TDP-43 in FUS kažejo na ključno patogeno kaskado, ki zelo verjetno vključuje tudi procesiranje in transport RNA. Malo funkcionalnih raziskav o obeh proteinih je bilo narejenih, preden so nedavno odkrili njuno vpletenosti v ALS in FTLD. Delno je bila raziskana funkcija proteina FUS, ki je vpleten v določene oblike sarkoma. Zaradi tega je potrebno razširiti funkcionalne raziskave obeh proteinov in posledično pridobiti večji vpogled v mehanizme napredovanja obeh omenjenih bolezni. Eden od glavnih ciljev predlaganega projekta je združiti in povezati podatke, ki smo jih dobili oz jih bomo dobili s proteomično, transkriptomično in RNA-tarčno analizo TDP-43 in FUS, da bomo oblikovali globalno sliko vpliva pridobivanja ali izgube funkcije teh dveh proteinov. Na induciranih pluripotentnih zarodnih celicah pacientov, ki imajo mutacije TDP-43 ali FUS mutacije, transgenih mišjih modelih in post-mortem tkivih (možgani in hrbtenjača) pacientov bomo preverili bolezensko relevantno pomembnih izbranih proteinov in če bolezenski procesi potekajo z pridobivanjem ali izgubo funkcije TDP-43 in FUS. Naprej bomo karkaterizirali mehanizme intra- in intercelularnega transporta TDP-43 in FUS ter razvili ligande, ki bodo vplivali na protein-protein in protein-RNA interakcije. Nameravamo tudi preiskati glodalske modele različnih nevroloških motenj za patološko ekspresijo TDP-43 ali FUS, ki lahko pomagajo s triangulacijo sistemskih procesov in sprememb, ki so povezane z nastopom ali napredovanjem bolezni.

ANG

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are two ends of a phenotypic spectrum of disabling, relentlessly progressive and ultimately fatal diseases. There is no treatment and until recently we have known very little about their causes. Recent genetic and pathological discoveries have placed TDP-43 (TAR DNA binding protein) and FUS (fused in sarcoma) proteins at centre stage in the pathogenesis of ALS and FTLD. Cytoplasmic TDP-43 positive inclusions have also been described in a 30% of Alzheimer cases, 20% of Dementia with Lewy bodies and a variety of other neurodegenerative conditions. Both TDP-43 and FUS have some striking similarities: a) mutations in both genes that have been linked to ALS cluster in the C terminal of both proteins; b) both are predominantly nuclear proteins but accumulate in the cytoplasm in disease forming large inclusions; c) they both have DNA and RNA binding domains and are known to take part in RNA processing and regulation. Aberrant processing and sequestration of these two proteins may directly contribute to neurodegeneration through a loss of function (e.g. loss of RNA processing in the nucleus), however, they both also form aggregates in affected neurons and therefore may also act through a toxic gain of function. These functional similarities between TDP-43 and FUS point to a crucial pathogenic pathway potentially involving RNA processing and transport. Before the recent discovery of their involvement in ALS and FTLD, there have not been many reports concerning the function of both proteins (more so for FUS, which is involved in some sarcomas). Therefore, additional functional characterization of both proteins is warranted in order to gain more insight into the mechanisms of disease progression. One of the principal aims of this project is to combine and correlate the data obtained from proteomic, transcriptomic and RNA target research from TDP-43 and FUS, to obtain a global overview of the effects of the gain or loss of function of these two proteins. Whether the disease process occurs via the loss of function or gain of function and the disease

relevance of principal target proteins will be analysed in TDP-43 or FUS mutation-containing, patient derived, induced pluripotent stem cells, transgenic mouse models and post-mortem human disease brain and spinal cord tissues. Further, we want to characterise the mechanisms of intra- and intercellular transport of TDP-43 and FUS as well as develop ligands that will influence their protein-protein and protein-RNA interactions. Additionally, we aim to screen rodent models of different neurological disorders for aberrant TDP-43 or FUS expression as these may help with the triangulation of systemic in vivo processes and changes required for the disease onset and progression.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Projekt je bil prijavljen kot veliki projekt in glede na končno oceno financiran kot mali projekt, ter tekom izvajanja zmanjšan na cenovni razred C, zato so cilji tudi primerno zmanjšani. Ne glede na to, so rezultati raziskav pripomogli pri objavi osem izvirnih znanstvenih člankov ter dveh preglednih člankov. Pomembnost rezultatov odraža tudi 331 citatov (vir WoS) (podatki do trenutka pisanja tega poročila).

Ugotovili smo RNA vezavne lastnosti proteina FUS (Rogelj B, Scientific Reports 2012) ter določili bolezensko vlogo in pomen njegovega nuklearnega transporta (Troakes C, J Neuropath Exp Neur 2012; Vance C, Hum Mol Gen 2013). Čezmerno izražanje človeškega proteina FUS pri transgenih miškah vodi v progresivno degeneracijo motoričnih nevronov, slednje je povezano z količino FUS in starostjo mišk (Mitchell et al, Acta Neuropath 2013).

Pacienti z ALS imajo mutacije v genu FUS, ki okvarijo njegov jedrni transport. Na drugi strani pa pri FTLD FUS ni mutiran, a se kljub temu mislokalizira v citoplazmo. Prisotnost ali odsotnost neke posttranslacijske modifikacije v jedrnem lokalizacijskem signalu FUS lahko vpliva na njegovo interakcijo s Transportinom 1 in okvari jedrni transport pri FTLD. Z uporabo protiteles proti fosforilirani obliki tirozina smo pokazali fosforilacijo C-končnega tirozina v jedrnem lokalizacijskem signalu FUS. S transfekcijo celičnih linij z različnimi mutacijami FUS smo pokazali, da je fosforilacija tirozina na C-terminalnem delu potrebna za vnos FUS v jedro (članek je v pripravi).

Za novo mutacijo v genu C9orf72, ki je povezana s tvorbo TDP-43 agregatov, smo ugotovili, da je to najbolj razširjena mutacija pri ALS v Evropi ter da se je pojavila pred 6300 let (Smith B, Eur J Hum Gen 2012). Nevropatološka karakterizacija C9orf72 mutacij pri ALS in FTD je prikazala močne p62-pozitivne in TDP-43-negativne inkluzije v nevronih hipokampusa in malih možganov (Al-Sarraj S, Acta Neuropath 2011; Troakes C, Neuropathology 2012). Pomen teh ugotovitev je prikazan tudi s 120 citati članka Al-Sarraj et al..

Okarakterizirali smo tudi nevropatološke lastnosti optinevrina pri ALS in FTD (Hortobagy T, Acta Neuropath 2011) ter v široki analizi sprememb pri alternativnem izrezovanju odkrili povezavo med staranjem možganov in neurodegeneracijo (Tollervey JR, Genome Res 2011).

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Cilji projekta so bili:

- Mapiranje transkripcijskih in translacijskih poti, ki jih regulirata TDP-43 in FUS.
- Razjasnitev poti in procesov skozi katere TDP-43 in FUS regulirata izražanje izbranih tarč.
- Ugotovitev pomena izbranih tarč za ALS in FTLD.
- Znotraj in medcelični prenos TDP-43 in FUS.
- Peptidni inhibitorji vezave RNA ali agregacije TDP-43 oziroma FUS.
- Izražanje TDP-43 ali FUS v glodalskih modelih različnih nevroloških motenj.

Zaradi omenjenega zmanjšanja obsega financiranja kakor tudi cenovnega razreda projekta, zadnja dva cilja nista bila izpolnjena. Poleg tega je bil tudi poudarek raziskav bolj na vlogi proteina FUS pri ALS in FTLD.

Neglede na spremembe pri financiranju projekta ocenjujemo, da je bil projekt vseeno zelo uspešno realiziran. Rezultati projekta so omogočili deset publikacij tekom projekta in še nekaterih, ki so v pripravi. Bili so tudi osnova za prijavo in pridobivanje nadaljnjih projektov, kot tudi vabljenih predavanj na mednarodnih konferencah.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

Zaradi omenjenega zmanjšanja obsega financiranja, kakor tudi cenovnega razreda projekta, zadnja dva cilja nista bila izpolnjena.

Prišlo je do sprememb v sestavi projektne skupine zaradi prenehanja delovnih razmerji in zaposlovanja novih sodelavcev potrebnih za izpeljavo zastavljenih nalog. O spremembah projektne skupine in razlogih smo sproti obveščali ARRS, ki je vnesel spremembe v PRU obrazce in nam omogočil izpolnjevanje le teh.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	8549204	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Analiza alternativnega spajanja v človeških možganih pri staranju in nevrodegeneraciji
		ANG	Analysis of alternative splicing associated with aging and neurodegeneration in the human brain
	Opis	SLO	Pri nevrodegeneraciji je starost oziroma staranje najpomembnejši dejavnik tveganja, vendar pa se vpliv staranja ali nevrodegeneracije na izražanje genov v človeških možganih najpogosteje študira ločeno. V tem članku smo analizirali spremembe v nivoju transkripcije in alternativnega spajanja v temporalnem korteksu posameznikov različnih starosti, ki so bili kognitivno normalni ali prizadeti s frontotemporalno lobarno degeneracijo (FTLD), ali Alzheimerjevo bolezenijo (AD). Pri kognitivno normalnih posameznikih smo ugotovili s starostjo povezane spremembe v alternativnem spajanju ter, da so enake spremembe pojavljajo pri 95 odstotkih posameznikov z FTLD ali AD, neodvisno od njihove starosti. Te spremembe so v skladu s povečanim alternativnim spajanjem, odvisnim od proteina PTB (polypyrimidine trakt binding protein). Ugotovili smo tudi bolezensko specifične spremembe alternativnega spajanja, ki so bile prisotne pri osebah z FTLD ali AD, vendar ne v kognitivno normalnih posameznikih. Te spremembe so se skladale z zmanjšano regulacijo alternativnega spajanja s proteinom NOVA (nevroonkološko ventralni antigen), ki je tudi imel zmanjšano izražanje v jedrih. Dramatično zmanjšanje izražanja nevronskih genov je povezano z boleznijo medtem, ko je pri staranju je opažena skromno zmanjšanje izražanja glijalnih in nevronskih genov. Čeprav naši podatki kažejo, da se s starostjo povezane spremembe alternativnega spajanja uravnavajo neodvisno od sprememb na nivoju transkriptoma, se njun vpliv opazi na izražanju genov s podobnimi funkcijami, kot na primer genov presnove ali popravljanja DNA. V tej raziskavi ugotovljene spremembe alternativnega spajanja opisujejo novo zvezo med staranjem in nevrodegeneracijo.
		ANG	Age is the most important risk factor for neurodegeneration; however, the effects of aging and neurodegeneration on gene expression in the human brain have most often been studied separately. Here, we analyzed changes in transcript levels and alternative splicing in the temporal cortex of individuals of different ages who were cognitively normal, affected by frontotemporal lobar degeneration (FTLD), or affected by Alzheimer's disease (AD). We identified age-related splicing changes in cognitively

		<p>normal individuals and found that these were present also in 95% of individuals with FTLD or AD, independent of their age. These changes were consistent with increased polypyrimidine tract binding protein (PTB) dependent splicing activity. We also identified disease specific splicing changes that were present in individuals with FTLD or AD, but not in cognitively normal individuals. These changes were consistent with the decreased neurooncological ventral antigen (NOVA) dependent splicing regulation, and the decreased nuclear abundance of NOVA proteins. As expected, a dramatic downregulation of neuronal genes was associated with disease, whereas a modest downregulation of glial and neuronal genes was associated with aging. Whereas our data indicated that the age-related splicing changes are regulated independently of transcript level changes, these two regulatory mechanisms affected expression of genes with similar functions, including metabolism and DNA repair. In conclusion, the alternative splicing changes identified in this study provide a new link between aging and neurodegeneration.</p>	
	ANG		
Objavljeno v		Cold Spring Harbor Laboratory Press; Genome research; 2011; Vol. 21, no. 10; str. 1572-1582; Impact Factor: 13.608; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; A': 1; A': 1; WoS: CQ, DB, KM; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Wang Zhen, Hortobágyi Tibor, Witten Joshua T., Zarnack Kathi, Kayikci Melis, Clark Tyson, Schweitzer Anthony C., Rot Gregor, Curk Tomaž, Zupan Blaž, Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Ule Jernej	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	25381159	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Patologija FTLD in MND / ALS povezana s C9orf72, se opredeli s p62-pozitivnimi in TDP-43-negativnimi in citoplazmatskimi in intranuclearnimi vključki v malih možganih in hipokampusu	
	ANG	p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLD and MND/ALS	
Opis	SLO	<p>Nevronski citoplazemski vključki (NCIS), ki vsebujejo fosforiliran TDP-43 (pTDP-43) so patološka odlika bolezni motoričnih nevronov / amiotrofične lateralne skleroze (MND / ALS) in FTLD-TDP. Velika večina NCIS v možganih in hrbtenjači vsebuje ubikvitin in p62, mi pa smo že poročali o podskupini bolnikov s TDP-43 proteinopatijo, ki ima nenavadne številne p62-pozitivne in TDP-43-negativne vključke v malih možganih in hipokampusu. Pri teh vzorcih smo poskušali ugotoviti, ali imajo povečano število heksanukleotidnih ponovitev v genu C9orf72. PCR s ponovitvenim oligonukleotidom je bila izvedena v 36 MND / ALS, FTLD-MND/ALS in FTLD-TDP primerih in štirih kontrolah. Povečano število ponovitev je bilo ugotovljeno pri 14 posameznikih. V vseh 14 primerih so bile NCIS iz piramidalne plasti celic hipokampusa zelo razširjene, globularne, zvezdaste oblike in p62-pozitivne, velika večina teh celic pa je bila pTDP-43 negativnih. p62-pozitivne NCIS so tudi razširjene v cerebelarni granularni in molekularni plasti v vseh primerih, ter v Purkinje celicah v 12/14 primerih. Številne p62-pozitivne pTDP43-negativne nevronske jedrne vključke (NIIs) smo določili pri 12/14 primerih v plasti piramidalnih celic hipokampusa in 6/14 primerih v granularni plasti cerebeluma. Ta nenavadna kombinacija vključkov se zdi patološko značilna za MND / ALS in FTLD-TDP z večjim številom heksanukleotidnih ponovitev v genu C9orf72 in predpostavljamo, da tvorijo posebno patološko podskupino TDP-43 proteinopatij. Naši rezultati kažejo, da se kot odgovor na mutacije na p62 poleg TDP-43 vežejo in agregirajo</p>	

		tudi drugi proteini, kar ima lahko pomembno vlogo pri neurodegeneraciji.
	ANG	<p>Neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) containing phosphorylated TDP-43 (pTDP-43) are the pathological hallmarks of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS) and FTL-D-TDP. The vast majority of NCIs in the brain and spinal cord also label for ubiquitin and p62, however, we have previously reported a subset of TDP-43 proteinopathy patients who have unusual and abundant p62 positive, TDP-43 negative inclusions in the cerebellum and hippocampus. Here we sought to determine whether these cases carry the hexanucleotide repeat expansion in C9orf72. Repeat primer PCR was performed in 36 MND/ALS, FTL-D-MND/ALS and FTL-D-TDP cases and four controls. Fourteen individuals with the repeat expansion were detected. In all the 14 expansion mutation cases there were abundant globular and starshaped p62 positive NCIs in the pyramidal cell layer of the hippocampus, the vast majority of which were pTDP-43 negative. p62 positive NCIs were also abundant in the cerebellar granular and molecular layers in all cases and in Purkinje cells in 12/14 cases but they were only positive for pTDP-43 in the granular layer of one case. Abundant p62 positive, pTDP-43 negative neuronal intranuclear inclusions (NIIs) were seen in 12/14 cases in the pyramidal cell layer of the hippocampus and in 6/14 cases in the cerebellar granular layer. This unusual combination of inclusions appears pathognomonic for C9orf72 repeat expansion positive MND/ALS and FTL-D-TDP which we believe form a pathologically distinct subset of TDP-43 proteinopathies. Our results suggest that proteins other than TDP-43 are binding p62 and aggregating in response to the mutation which may play a mechanistic role in neurodegeneration.</p>
	Objavljeno v	Springer-Verlag; Acta Neuropathologica; 2011; Vol. 122, no. 6; str. 691-702; Impact Factor: 9.320; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.44; A': 1; A': 1; WoS: RT, RU, TM; Avtorji / Authors: Al-Sarraj Safa, King Andrew, Troakes Claire, Smith Bradley, Maekawa Satomi, Bodi Istvan, Rogelj Boris, Al-Chalabi Ammar, Hortobágyi Tibor, Shaw Christopher E.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	26042663 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Alternativno spajanje v možganih se uravnava s splošno vezavo proteina FUS na nove RNA</p> <p>ANG Widespread binding of FUS along nascent RNA regulates alternative splicing in the brain</p>
	Opis	<p>SLO RNA-vezavna proteina FUS in TDP-43 sta povezana z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS) in frontotemporalno lobarno degeneracijo (FTLD). Ker ni znano, če uravnava izražanje enakih transkriptov, smo z metodama iCLIP ter analiza alternativnega izrezovanja ugotavljali vezavo FUS na RNA ter primerjali z vezavo TDP-43. Nismo opazili pomembnega prekrivanja vezavnih mest RNA ali eksonov, ki jih urejata FUS ali TDP-43. Kljub temu pa smo ugotovili, da oba proteina urejata izražanje genov, ki imajo vlogo v razvoju živčevja.</p> <p>ANG Fused in sarcoma (FUS) and TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) are RNA-binding proteins pathogenetically linked to amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), but it is not known if they regulate the same transcripts. We addressed this question using crosslinking and immunoprecipitation (iCLIP) as well as alternative splicing analysis, and compared with TDP-43 binding. We did not observe a significant overlap in the RNA binding sites or the exons regulated by FUS and TDP-43. Nevertheless, we found that both proteins regulate genes that function in</p>

		neuronal development.
	Objavljeno v	Nature Publishing Group; Scientific reports; 2012; Vol. 2; str. 603-1-603-10; Impact Factor: 2.927; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Rogelj Boris, Rot Gregor, Curk Tomaž, Zupan Blaž, Modic Miha, Haberman Nejc, Ule Jernej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	26073127 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Čezmerno izražanje človeškega proteina FUS vodi v progresivno degeneracijo motoričnih nevronov, ki je povezano z dozo in starostjo
		<i>ANG</i> Overexpression of human wild-type FUS causes progressive motor neuron degeneration in an age- and dose-dependent fashion
	Opis	<i>SLO</i> Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) in frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) sta neusmiljeno napredujoči neurodegenerativni bolezni, ki se prekrivata v kliničnih, patoloških in genetskih značilnostih. Citoplazmatski vključki proteina FUS so značilne pri ALS bolnikih z mutacijami v genu FUS. FUS je večnamenski, predvsem jedrni protein, ki je vpleten v DNA in RNA metabolizem. V tej objavi smo poročali, da transgene miši, ki prekomerno izražajo divji tip človeškega FUS, pri homozigotnih živalih razvijejo fenotip z zgodnjim nastopom, ki vsebuje tresenje, paralizo zadnjega dela telesa in smrt po 12 tednih. Opazne so izgube velikih motoričnih nevronov v hrbtenjači, ki jih spremljajo nefiziološki dokazi denervacije in osrednja atrofija mišic. V preživelih motoričnih nevronih v hrbtenjači se močno poveča število citoplazemskih vključkov FUS. Hemizigotne miši niso pokazale motoričnega fenotipa ali patologije. Prikazani model povzame nekaj patoloških značilnosti opaznih pri bolnikih z ALS in FTLD in kažejo, da je lahko prekomerno izražanje divjega tipa FUS v občutljivih nevronih eden od glavnih vzrokov bolezni. Poleg tega bodo te miši zagotovile nov model za raziskave mehanizma bolezni in testiranje terapij.
		<i>ANG</i> Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) are relentlessly progressive neurodegenerative disorders with overlapping clinical, genetic and pathological features. Cytoplasmic inclusions of fused in sarcoma (FUS) are the hallmark of several forms of FTLD and ALS patients with mutations in the FUS gene. FUS is a multifunctional, predominantly nuclear, DNA and RNA binding protein. Here, we report that transgenic mice overexpressing wildtype human FUS develop an aggressive phenotype with an early onset tremor followed by progressive hind limb paralysis and death by 12 weeks in homozygous animals. Large motor neurons were lost from the spinal cord accompanied by neurophysiological evidence of denervation and focal muscle atrophy. Surviving motor neurons in the spinal cord had greatly increased cytoplasmic inclusions of FUS. Hemizygous FUS overexpressing mice showed no evidence of a motor phenotype or pathology. These findings recapitulate several pathological features seen in human ALS and FTLD patients, and suggest that overexpression of wildtype FUS in vulnerable neurons may be one of the root causes of disease. Furthermore, these mice will provide a new model to study disease mechanism and test therapies.
	Objavljeno v	Springer-Verlag; Acta Neuropathologica; 2013; Vol. 125, issue 2; str. 273-288; Impact Factor: 9.777; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.686; A'': 1; A': 1; WoS: RT, RU, TM; Avtorji / Authors: Mitchell Jacqueline C., Rogelj Boris
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	26644263 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Protein FUS, ki je mutiran pri ALS, ne gre v jedro ter veže nemutirani FUS v

		citoplazmične stresne granule
	ANG	ALS mutant FUS disrupts nuclear localization and sequesters wild-type FUS within cytoplasmic stress granules
Opis	SLO	Mutacije v genu, ki kodira za protein FUS, povzročajo usodno nevrodegenerativno bolezen amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). FUS je pretežno jedrski protein, ki je vpleten v metabolizmu RNA. Veliki FUS-pozitivni vključki izpolnjujejo perikarion preživelih motoričnih nevronov bolnikov z ALS. Predvideva se, da sekvestracija FUSa v vključke moti metabolizem RNA ter sproži nevrodegeneracijo. V tej objavi smo dokazali, da C-terminalne ALS mutacije motijo signal za lokalizacijo v jedru (NLS), ki se nahaja na tem koncu. Mutacije vodijo v citoplazmično kopičenje FUSa v transfeciranih celicah in fibroblastih bolnikov. Napačne lokalizacije FUS lahko rešimo z dodatkom nemutiranega NLS na koncu mutiranih proteinov. Prav tako smo pokazali, da oksidativni stres veže mutirani FUS v stresna zrnca ter za seboj povleče tudi nemutirani FUS. Te ugotovitve podpirajo hipotezo dveh stopenj nastajanja bolezni. V prvi stopnji pride do citoplazemskega kopičenja proteina FUS, nato pa ob celičnem stresu pride do oblikovanja agregatov. Agregati lahko sekvestrirajo novi FUS, porušijo procesiranje RNA in sprožijo degeneracijo motoričnih nevronov.
	ANG	Mutations in the gene encoding Fused in Sarcoma (FUS) cause amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disorder. FUS is a predominantly nuclear DNA- and RNA-binding protein that is involved in RNA processing. Large FUS-immunoreactive inclusions fill the perikaryon of surviving motor neurons of ALS patients carrying mutations at postmortem. This sequestration of FUS is predicted to disrupt RNA processing and initiate neurodegeneration. Here, we demonstrate that C-terminal ALS mutations disrupt the nuclear localizing signal (NLS) of FUS resulting in cytoplasmic accumulation in transfected cells and patient fibroblasts. FUS mislocalization is rescued by the addition of the wild-type FUS NLS to mutant proteins. We also show that oxidative stress recruits mutant FUS to cytoplasmic stress granules where it is able to bind and sequester wild-type FUS. These findings support a two-hit hypothesis, whereby cytoplasmic mislocalization of FUS protein, followed by cellular stress, contributes to the formation of cytoplasmic aggregates that may sequester FUS, disrupt RNA processing and initiate motor neuron degeneration.
Objavljeno v		Oxford University Press; Human molecular genetics; 2013; Vol. 22, issue 13; str. 2676-2688; Impact Factor: 6.677; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.723; A': 1; WoS: CQ, KM; Avtorji / Authors: Vance Caroline, Rogelj Boris
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	35477765 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO RNA vezavni proteini v ALS/FTLD spektru bolezni
		ANG RNA binding proteins in ALS/FTLD spectrum of diseases
	Opis	SLO Vabljen predavanje na konferenci Slovenskega biokemijskega društva
		ANG Invited lecture at the meeting of Slovenian Biochemical Society
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
Objavljeno v	Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 36; Avtorji / Authors: Rogelj Boris	

	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeni predavanja)	
2.	COBISS ID	26002727	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nova odkritja v raziskavah Amiotrofične lateralne skleroze (ALS)
		ANG	New advances in ALS research
	Opis	SLO	Častno predavanje ALS pacientom in skrbnikom ob mednarodnem dnevu ALS ter deseti obletnici ALS skupine v okvirju slovenskega društva za mišično distrofijo.
		ANG	Honorary public lecture for ALS patients and carers on the international ALS day and the 10th anniversary of the ALS group within the Slovenian muscular dystrophy society.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Rogelj Boris	
Tipologija	3.16 Vabljeni predavanja na konferenci brez natisa		
3.	COBISS ID	26002983	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nova odkritja v raziskavah amiotrofične lateralne skleroze
		ANG	New advances in ALS research
	Opis	SLO	Intervju za Spletno TV ob mednarodnem dnevu ALS.
		ANG	Interview for Spletna TV on the international day of ALS.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Rogelj Boris	
Tipologija	3.11 Radijski ali TV dogodek		
4.	COBISS ID	26575655	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	RNA vezavni proteini pri ALS in FTD
		ANG	RNA binding protein in ALS and FTD
	Opis	SLO	Vabljeni predavanja na ICGEB centru v Trstu. Po predavanju smo imeli delovni sestanek s skupino Francisca Baralleja, v katerem smo se dogovorili o novi sodelavi.
		ANG	Invited lecture at ICGEB in Trieste, Italy. Following the lecture we had a meeting with the group of Francisco Baralle, where we discussed and outlined a new collaboration.
	Šifra	B.04 Vabljeni predavanja	
	Objavljeno v	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology; 2012; Avtorji / Authors: Rogelj Boris	
Tipologija	3.14 Predavanja na tuji univerzi		
5.	COBISS ID	27201063	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Posttranslacijske modifikacije proteina FUS, ki jo induciramo s stresom
		ANG	Stress induced posttranslational modifications of FUS
	Opis	SLO	Poster na konferenci Slovenskega biokemijskega društva, kjer smo predstavili rezultate analize posttranslacijskih modifikacij proteina FUS povezanih s celičnim oksidativnim stresom, ki so lahko vpletene v nastanek ALS in FTLD.
ANG		Poster presentation at the Slovenian Biochemical Society conference, where we presented our results regarding the possible posttranslational	

		modifications of FUS protein that are associated with cellular oxidative stress and that may be involved in ALS and FTLD.
Šifra	B.06	Drugo
Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Book of abstracts; 2013; Str. 86; Avtorji / Authors: Darovic Simona, Rogelj Boris	
Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

Vsi vspehi so vneseni v COBISS.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

ALS in FTLD sta zelo težki in zaenkrat neozdravljivi nevrološki bolezni. Nedavne ugotovitve, objavljene v številnih vplivnih znanstvenih publikacijah, nakazujejo pomen procesov, povezanih z RNA, pri razumevanju kompleksnih bolezni in razvoju novih terapij. Glavni cilj tega projekta je bil ugotoviti funkcionalne spremembe proteinov TDP-43 in FUS, ki so povezane z bolezenskimi stanji. Oba proteina vežeta RNA, zato smo se usmerili predvsem v raziskovanje patoloških sprememb v RNA metabolizmu.

Znanstvena uspešnost projekta je prikazana z objavo osmih izvirnih znanstvenih ter dveh preglednih člankov, ki skupaj imajo 331 citatov (vir WoS) do zdaj.

ANG

ALS and FTLD are terminal neurological disorders for which there is no known cure. Recent findings strongly implicate disturbances in RNA processes in this spectrum disorder. Numerous other high-impact publications suggest the arising importance of RNA-related processes in understanding complex diseases and in the development of novel therapies. The main aim of this project was to investigate the disease relevant functional changes of TDP-43 and FUS. As they are both RNA binding proteins the pathological changes in RNA metabolism is also implicated.

During the duration of the project we have published eight original research papers and two reviews. All together they have 331 citations (Source WoS) to date.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Predlagani projekt je omogočil vrhunsko raziskovanje, ki je zelo pozitivno vplivalo na področje molekularnih raziskav procesov nevrodegeneracije v Sloveniji. Poleg tega se je s tem projektom tudi nadaljevalo zelo uspešno sodelovanje med prijavitelji projekta iz Slovenije z Centrom za nevrodegenerativne raziskave na King's College-u v Londonu (KCL) ter z MRC laboratorijem za molekularno biologijo iz Cambridge-a v Združenem kraljestvu.

Predlagani projekt je tudi omogočil slovenskim znanstvenikom večje vključevanje v evropske in svetovne iniciative za ALS, predvsem v novoustanovljeno organizacijo ENCALs (European Network for the Cure of ALS).

K projektu so prispevali mladi podoktorski raziskovalci in ena mlada raziskovalka, ki je v okvirju štipendije Ad Futura tudi gostovala na KCL.

Kot strokovnjak na področju molekularnih osnov ALS, je leta 2012 imel vodja projekta častno predavanje ALS pacientom in skrbnikom ob mednarodnem dnevu ALS ter deseti obletnici ALS skupine v okvirju slovenskega društva za mišično distrofijo.

ANG

The funding of the proposed project has enabled continuation of expansion of research in molecular neurodegeneration in Slovenia. Additionally, it has insured continuation of very fruitful collaboration between the applicant institutions in Slovenia with the Centre for Neurodegeneration Research from King's College London, UK, and with MRC laboratory for

molecular biology in Cambridge UK.

The proposed project has also enabled increased incorporation of Slovenian scientists into European and world initiatives, such as recently set up ENCALS (European Network for the Cure of ALS).

Young postdoctoral scientists and up one PhD students have also contributed to the project, broadening their knowledge and providing opportunities to be involved in cutting-edge, world-class, and high-impact research. The PhD student also spent eight months in KCL through a stipend by Ad Futura.

As an expert in molecular basis of ALS, the head of the project was honored with public lecture for ALS patients and carers on the international ALS day and the 10th anniversary of the ALS group within the Slovenian muscular dystrophy society.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
--------------------	----------------------

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
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"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
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"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
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="text"/>	<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 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="text"/>	<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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

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

13.Izjemni dosežek v letu 2014¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

V zadnjih šestih mesecih tega projekta ni bilo izjemnih znanstvenih dosežkov na tem projektu.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

V zadnjih šestih mesecih tega projekta ni bilo izjemnih družbeno-ekonomskih dosežkov na tem projektu.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Zavod Biomedicinski Raziskovalni
Inštitut

Boris Rogelj

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

16.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/85

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ 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](#)

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

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

5D-95-6E-F5-C6-E3-63-D5-38-8F-E3-7B-89-1D-B0-FD-7B-F2-95-14