

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/283



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2317
Naslov projekta	Vpliv laminarnega toka na endotelij
Vodja projekta	7002 Dušan Šuput
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.06 Srce in ožilje
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Cirkulacija je zapleten sistem, ki je uravnavan tako nevrohormonalno kot tudi lokalno. Pri lokalni regulaciji pretoka imajo pomembno vlogo endotelijske celice, njihovo delovanje pa je odvisno tako od krvnih elementov kot od fizikalnih sil, povzročenih s tokom krvi. Slednji je pulzatiilen v arterijah, v začetku

mikrocirkulacije se upor (lahko) močno poveča zaradi avtoregulacije ali učinkov adrenergičnega sistema, v klapilarah in venah pa je laminaren. Predvidevamo lahko, da je delovanje endotelijskih celic v posameznih predelih cirkulacije zato različno. Razumevanje (mikro)cirkulacije je zato pomembno tudi pri uvajanju novih terapevtskih posegov, med njimi tudi pomožnih naprav za delovanje srca. V terminalnem srčnem popuščanju, predvsem levega ventrikla, se uveljavljajo pomožne črpalke za levi ventrikel (left ventricular assisting devices - LVAD), ki pa praviloma proizvajajo laminaren tok. V arterijah je zato pulzaten tlak, ki ga proizvaja še delujoč miokard, vse manjši: bolj ko je srce oslabiljeno, bolj prevlada laminaren tok. Po vstavitvi LVAD so opazili nekatere motnje kot npr arteriovenske anastomoze, motnje v funkciji jeter itd.

Za razumevanje procesov, ki se pri teh posegih dogajajo, smo raziskave usmerili v dve področji:

1. Temeljne raziskave, pri katerih smo kot modulatorje žilne funkcije uporabili ekotoksine, motnje v jetrni funkciji pa smo proučevali na hepatocitih, kjer smo se usmerili predvsem v proces apoptoze
2. Klinične raziskave, pri katerih smo v sodelovanju s Texas Heart Institute zasledovali procese po vstavitvi LVAD.

Ugotovili smo, da ni prepričljivih dokazov, da je sam laminaren tok odgovoren za stranske učinke, opažene po vstavitvi LVAD. Nasprotno, raziskava na poskusnih živalih po vstavitvi LVAD je celo pokazala, da se raven endotelina 1 po vstavitvi črpalke zniža, kar ima pozitiven učinek tako na tonus žil kot na delovanje srca. Pri proučevanju hepatocitov, ki so tudi prizadeti pri motnjah cirkulacije, smo opazili, da so začetni procesi apoptoze bolj zapleteni, kot nam je bilo znano do sedaj. Nekateri stresorji namreč lahko sprožijo začetne spremembe v celici, ki so enake spremembam pri apoptozi, vendar ne napredujejo in so reverzibilne. Pojav smo poimenovali predapoptotski celični odgovor na stres, kar je bilo objavljeno v reviji z IF 11. Poleg tega smo preverili tudi možne druge vzroke za stranske učinke opažene po vstavitvi LVAD. Pri bolnikih lahko pride do infekcij z bakterijami, ki izločajo citolizine, ali pa so zdravljeni z antibiotiki, ki prav tako lahko vodijo do povečane permeabilnosti celičnih membran. Na endotelijskih celicah smo ugotovili, da takšne snovi močno povečajo volumen endotelijskih celic, kar lahko pripomore k povečani prepustnosti žilja, krvavitev in tudi k zmanjšanju perfuzije tkiv.

Poleg tega smo z uporabo MC-YR ugotovili, da ti ekotoksini lahko povzročijo kronično insuficienco srca.

Podatek, da laminarni tok ni odločilen za razvoj stranskih učinkov je olajšal tudi razvoj novih, manjših in s tem uporabnejših naprav za podporo levemu ventriklu.

ANG

Endothelial cells play a central role in the local regulation of blood flow, and their function depends on physical forces. Blood flow is pulsatile in arteries and laminar in micro-circulation. At terminal heart failure left ventricular devices (LVAD) can save lives, but it has been several side effects have been observed. As LVAD produces laminar blood flow one can hypothesise that the change from pulsatile to continuous laminar flow may be, at least in part, responsible for the observed side effects.

In order to better understand the observed changes the research was focused on two main themes:

1: Basic research: Study of the effects of laminar flow and toxins on endothelial cells, study of MC-YR on heart, and study of apoptosis on primary hepatocytes.

2: Clinical research in collaboration with Texas Heart Institute: monitoring of the effects of implantation of LVAD.

No convincing evidence has been found showing that the change from pulsatile to continuous flow is responsible for the observed complications in some patients. On the contrary, study performed on experimental animals with congestive heart failure has shown that LVAD decreases the level of ET-1.

We have shown that initial steps of apoptosis are shared with another, reversible process that we named "pre-apoptotic cell stress response".

Factors that can cause organ dysfunctions, a-v malformations and haemorrhages after LVAD implantations may be infections with cytolytic bacteria or treatment with pore-forming medications. We have shown that such substances significantly increase endothelial cell volume which leads to increased permeability of blood vessels, haemorrhages, and decreased organ perfusion. We have also shown that MC-YR, an ecotoxin, can cause chronic heart failure.

Important observation, that laminar flow is not crucial factor underlying the observed side effect facilitates further development of constant flow LVADs.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Uvod:

Napredovana srčna insuficienca je pogost vzrok obolevnosti in pogost vzrok smrti pacientov. Do tega najpogosteje pride zaradi motene funkcije in zgradbe žil z razvojem ateroskleroze ter posledične zožive koronark, (avto)imunskih odgovorov, komplikacij infekcij, toksičnih dejavnikov iz okolja, stresa itd. V končni fazi je krvni obtok moten v tolikšni meri, da ni več združljiv z življenjem. Manjša črpalna zmožnost levega ventrikla poleg tega zmanjša tudi perfuzijo miokarda, kar pa posledično spet zmanjša moč levega ventrikla in takšni pacienti umrejo v kratkem času, v kolikor ni možna transplantacija srca. Po drugi strani pa, vsaj pri nekaterih vzrokih za srčno popuščanje, miokard ni trajno okvarjen in se, v kolikor kritično stanje premostimo s pomožnimi črpalkami, njegova funkcija popravi v tolikšni meri, da bolnik lahko živi (skoraj) normalno življenje. Pri kritični končni odpovedi srca je zato potrebno najti način za vzpostavitev ustreznega pretoka krvi po telesu in skozi miokard.

To lahko dosežemo z vstavitvijo pomožne črpalke za levi ventrikel, kar

je velik kirurški poseg, ali pa tudi s perkutano vstavitvijo pomožnih črpalk, ki je za pacienta manj naporna, a ima tudi pomanjkljivosti. Tudi po vstavitvi pomožnih črpalk pa lahko pride do zapletov in potrebno je pojasniti, ali so zapleti posledica same bolezni ali vstavitve črpalke in spremembe toka krvi iz pulzatilnega v laminarni.

Učinki laminarnega toka in toksinov na kardiovaskularni sistem in procese apoptoze

Hipoteze:

1. Laminarni tok spremeni funkcijo endotelijskih celic, kar je lahko vzrok za opazovane stranske učinke po vstavitvi LVAD
2. Ekotoksini, ki so prisotni v okolju, npr. MV-YR, so lahko (so) odgovorni za razvoj kronične insuficience srca in apoptozo kardiomiocitov.
3. Apoptoza je pomembna tako pri razvoju kronične insuficience srca kot multiorganskih okvar pri hipoperfuziji lai drugih stresnih dejavnikih. Zaradi opažene sposobnosti regeneriranja menimo, da je proces apoptoze v začetnih fazah lahko reverzibilen.
4. Za stranske učinke so lahko odgovorni tudi toksini, ki tovrjijo pore v celičnih membranah

V prvem letu sem bil na obisku sodelujoče skupine, ki deluje na AMC v Amsterdamu in na tehniški fakulteti v Eindhovnu - biomedicinski tehnološki oddelek, kjer smo sodelovali pri analizi podatkov, dobljenih z bioreaktorjem - v Eindhovnu razvito napravo za dolgotrajno gojenje tkivnih kultur. V nadaljevanju dela smo se v Ljubljani odločili nadaljevati z razvojem alternativnih metod za merjenje učinka laminarnega in pulzirajočega toka krvi skozi žile ter merjenje učinkov oksidativnega stresa.

- Prva alternativa je gojenje endotelijskih celic v predelanem inkubatorju, v katerem lahko s črpalko ustavarjamo pulzirajoč ali pa laminaren tok prek plasti endotelijskih celic, ki jih nato analiziramo.
- Druga alternativa je jemanje vzorcev arterij (sistemskih, pljučnih in a. portae) ter ven (v. cava, v. portae). Vsaka od teh žil ima značilen tok krvi glede na sistolični in diastolični pritisk in glede na laminaren ali pulzirajoč tok.
- Tretja alternativa je uporaba toksinov, za katere vemo, da povzročé oksidativni stres in toksinov, ki spreminjajo tonus žilja.

Ugotovljeni rezultati:

ad1:

Pri testiranju prvega alternativnega pristopa se je izkazalo, da endotelijska celična linija reagira na stresne dejavnike enako ne glede na to, ali so bile celice izpostavljene laminarnemu ali pulzirajočemu toku raztopine v kopeli. Glede na to, da v inkubatorju ni možno ustvariti še tretjega faktorja, t.j.ustreznega tlaka, tudi ni možno z gotovostjo trditi, da sprememba pulznega toka v laminarni tok nima učinkov.

V nadaljevanju smo se zato usmerili v simulacijo učinkov z uporabo toksinov, ki povzročé vazokonstrikcijo, hkrati pa tudi stanje, ki je

podobno kardiogenemu šoku. Ugotovili smo, da ti toksini in vivo povzročijo konstrikcijo koronark, pljučni edem in zastoj srca. Učinki teh toksinov na endotelijskih celicah dodatno zmanjšajo perfuzijo tkiv in prestop tekočine iz krvi v intersticijski prostor, kar še dodatno poglobi šokovno stanje. Endotelijske celice so nabrekle in vanje vstopajo kalcijevi ioni, kar vodi tudi v apoptozo celic. Večji del teh rezultatov smo predstavili **v reviji z IF=2,5**.

V drugi študiji na poskusnih živalih, ki smo jim umetno povzročili kronično odpoved srca, smo po vstavitvi LVAD ugotovili, da pride do izboljšanja funkcije srca, hkrati pa tudi upade plazemska raven endotelina 1, ki ga sicer izločajo prizadete endotelijske celice – delovanje endoteija se torej celo izboljša. To je potrdilo nape poskuse na izoliranih endotelijskih celicah, ki so pokazali, da laminaren tok ne deluje škodljivo na endotelij.

Ad. 2:

V nadaljevanju smo proučevali učinke mikrocistinov na srčno mišico. Mikrocistini so pomembni toksini, ki so prisotni v okolju, škodo na celicah pa povzročijo s hiperfosforilacijo in z oksidativnim stresom, kar je podobno kot pri reperfuzijski poškodbi. Ugotovili smo, da mikrocitin YR pri kronični aplikaciji subletalnih odmerkov povzroči apoptozo kardiomiocitov, ki je vpletena tudi v razvoj kronične insuficience srca. Preliminarne rezultate smo objavili v reviji z IF=0,72.

Ad. 3:

Podrobno smo analizirali tudi predpostavko, da je v procesu apoptoze, vsaj v začetnih stadijih, možno proces apoptoze zaustaviti in s tem zaustaviti tudi apoptozo mišičnih celic, saj je pri miokardiopatijah z atrofijo miokarda apoptoza mišičnih celic tudi pomemben vzrok za manjšanje mase srca. To je bilo možno zaradi sodelovanja v okviru večje programske skupine, kjer je že potekal študij apoptoze na modelnih celicah – primarno izoliranih hepatocitih, ki so bili dostopni v okviru programske skupine. Apoptoza je namreč pomemben proces tudi pri razvoju insuficience miokarda. Praviloma je apoptoza ireverzibilen proces, ki se konča s propadom in izginotjem prizadete celice, pri našem raziskovalnem delu pa smo opazili, da obstaja možnost reverzibilnosti tega procesa. Na celičnem modelu primarnih hepatocitov, ki smo ga uvedli v laboratorijum smo ugotovili, da je na začetku apoptoze proces še reverzibilen in uvedli smo pojem »predapoptotski celični stresni odgovor« kar pomeni, da bi z razvojem ustreznih terapevtskih postopkov lahko preprečevali razvoj srčne insuficience, kar je v bodočnosti lahko komplementarnem pristop k drugi poskusni terapiji – zdravljenju z matičnimi celicami. Menimo, da je odkritje predapoptotskega odgovora celic na stres najpomembnejša ugotovitev na temeljnem delu projekta. Delo je bilo objavljeno **v reviji z IF = 11**.

Ad. 4:

Ugotovili smo, da toksini, ki tvorijo pore v celičnih membranah, spremenijo morfologijo endotelijskih celic, močno povečajo njihov volumen in s tem lahko povzročijo eksudacijo, mikrohemoragije in zmanjšano perfuzijo organov.

Vstavev pomožne črpalke za levi ventrikel in učinki laminarnega toka na kardiovaskularni sistem

Hipoteze:

LVAD omogočijo preživetje bolnikov s terminalno odpovedjo srca, laminarni tok pa je lahko vzrok za stranske pojave

Miniaturizacija LVAD omogoča boljše kvaliteto življenja bolnikov, ne da bi bila prizadeta črpalna sposobnost

Ugotovljeni rezultati:

Ad 1: Ugotovili smo, da je pri razmeroma velikem številu bolnikov po vstavitvi pomožne črpalke za levi ventrikel prišlo do arteriovenskih malformacij v prebavilih in posledičnih gastrointestinalnih krvavitev.

Ad 2: Miniaturizacija LVAD z intraperikardialno vstavitvijo je uspešna metoda, ki lahko popolnoma nadomesti večje LVAD, ki imajo tudi več stranskih učinkov. Rezultati so bili objavljeni v reviji z največjim IF na področju (14).

Učinki in poraba rezultatov:

Menimo, da je bil pomemben učinek rezultatov, ki so pokazali, da laminarni tok ni (glavni) vzrok za stranske učinke po vstavitvi LVAD nadaljnji razvoj miniaturiziranih LVAD (sodelovanje THI in proizvajalca).

Drugi učinki in uporabnost so:

- razvoj tehnik remodeliranja žil in vitro
- nova oz. dodatna razlaga nekaterih vrst refraktarnega šoka
- neposredna uporaba v korist bolnikov je v tem, da delo omogoča postavitev jasnih smernic pri sledenju stranskih učinkov vstavitve pomožne črpalke za levi ventrikel in
- smernice v primeru, da pride do krvavitev iz arteriovenskih

Sodelovanje s tujimi partnerji:

Programska skupina P3-0019 sodeluje z naslednjimi partnerji v tujini:

- CNRS, Gif sur Yvette, F (dr. Jordi Molgo in dr. Evelyne Benoit) sodelovanje na področju toksinologije in vplivov toksinov na endotelijske celice
- AMSE, Kopenhagen, DK (prof. David Gordon) sodelovanje na področju raziskovalne dejavnosti in edukacije na medicinskih fakultetah v EU
- Texas Heart Institute: sodelovanje na področju raziskav kardiovaskularnih obolenj (sedaj sodelovanje z UT!)
- AMC v Amsterdamu (bas de Mol): sodelovanje na področju proučevanja mikrocirkulacije
- FP7: MEDINE II (partner)

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Cilji raziskave so bili doseženi, na več delih celo preseženi.

Kot cilje smo si zastavili naslednje:

- ugotoviti, ali se po vstavitvi pomožnih črpalk za levi ventrikel (LVAD) pojavijo stranski učinki zaradi spremembe pulzatilnega toka v konstantni laminarni tok
- ugotoviti, ali so morebitni stranski učinki posledica spremembe toka krvi ali morda drugih dejavnikov
- ugotoviti, ali ekotoksini lahko sprožijo razvoj kronične insuficience srca
- proučiti procese apoptoze, ki so vključeni tako v razvoj kronične insuficience srca kot poškodb drugih organov, po drugi strani pa so lahko vpleteni tudi v remodeliranje srca po vstavitvi LVAD

Ugotovili smo, da :

- po vstavitvi LVAD pri nekaterih bolnikih nastopijo zapleti, npr. a-v malformacije, krvavitve ali organske disfunkcije.
- v poskusih z endotelijskimi celicami nismo uspeli pokazati škodljivih učinkov laminarnega toka, tako da konstanten laminarni verjetno tok ni najpomembnejši dejavnik za razvoj zapletov po vstavitvi LVAD.
- po vstavitvi LVAD Pri poskusnih živalih s kronično insuficienco srca je raven ET-1 povišana, po vstavitvi LVAD pa se zmanjša, kar tudi kaže na to, da laminaren tok ni škodljiv za funkcijo endoteilja.
- do sedaj je veljalo, da je apoptoza že od samega začetka ireverzibilen proces, odkrili pa smo, da začetne stopnje apoptoze lahko vodijo tudi v reverzibilen proces, ki smo ga zato poimenovali predapoptotski stresni odgovor celice.

Številne rezultate in publikacije smo dosegli v sodelovanju S THI in s programsko skupino ter jih objavili v številnih revijah z visokim IF. Izpostavili bi predvsem Hepatology (IF=!!) in Circulation (IF=14)

6.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Spremembe smo najavili ob poročilu za leto 2010. Nanašale so se na zaključek enega dela raziskav in razširitev na drugem področju ter na spremembo v projektni skupini, kjer smo Andreja Vovka kot »full time« zaposlili na programu, zaradi proučevanja apoptoze pa smo v večji meri vključili Irino Milisav Ribarič. Od takrat dalje novih sprememb ni bilo in so cilji doseženi.

7.Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek

1.	COBISS ID	29616857	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Arteriovenske malformacije in gastrointestinalne krvavitve pri bolnikih s Heartmate LVAD	
	ANG	Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device	
Opis	SLO	Preiskan je bil pojav gastrointestinalnih krvavitev, opaženih pri bolnikih s pomožnimi črpalkami za levi ventrikel, ki proizvajajo laminaren tok. Pregledanih je bilo 172 bolnikov. od katerih se je v 19% primerov pojavile gastrointestinalne krvavitve. Krvavitve se je pojavila v 8 do 241 dneh, v poprečju v 63,6 dneh. Obravnavane so bile krvavitve, pri katerih je Hb upadel vsaj za 1g/dl. Od teh 19% bolnikov je bila pri eni tretini (10 pacientov) vzrok za krvavitve arteriovenska malformacija, ki je pri štirih pacientih povzročila krvavitve v želodcu, pri preostalih šestih pa v jejunumu. Zaključek: Sprememba pulzatilnega v laminarni tok je najverjetnejši vzrok za nastanek omenjenih arteriovenskih malformacij, krvavitve pa je bilo možno zaustaviti brez kirurškega posega.	
	ANG	In this study we investigated gastrointestinal (GI) bleeding and its relationship to arteriovenous malformations (AVMs) in patients with the continuous-flow HeartMate II (HMII) left ventricular assist device (LVAD). The records of 172 patients who received HMII support were reviewed. Patients were considered to have GI bleeding if they had 1 or more of the following symptoms guaiac-positive stool hematemesis melena active bleeding at the time of endoscopy or colonoscopy and blood within the stomach at endoscopy or colonoscopy. The symptom(s) had to be accompanied by a decrease of >1 g/dl in the patient's hemoglobin level. The location of the bleeding was identified as upper GI tract, lower GI tract or both. Post-LVAD implantation anti-coagulation therapy consisted of warfarin, aspirin and dipyridamole. Thirty-two of the 172 patients (19%) had GI bleeding after 63,62 (range 8 to 241) days of HMII support. Ten patients had GI bleeding from an AVM these included 3 patients who had 2 bleeding episodes and 2 patients who had 5 episodes each. Sixteen patients had upper GI, 4 of them gastric AVM; 15 patients had lower GI bleeding, 6 of them jejunal AVM. Other patients had different causes of GI bleeding. Conclusions: Arteriovenous malformations can cause GI bleeding in patients with continuous-flow LVADs.	
Objavljeno v	Mosby-Year Book; Journal of heart and lung transplantation; 2011; Vol. 30, iss. 8; str. 849-853; Impact Factor: 4.332; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.52; A': 1; Avtorji / Authors: Demirozu Zumrut T., Radovančević Rajko, Hochman Lyone F., Gregorič Igor		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	26839513	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Predapoptotski odgovor na stres primarnih hepatocitov	
	ANG	Preapoptotic cell stress response of primary hepatocytes	
Opis	SLO	Procesi apoptoze so vpleteni v remodeliranje srca ob srčni insuficienci, v obratno remodeliranje pri obnovi funkcije srca po terapiji in v hipoksične ter toksične poškodbe drugih organov. Hepatociti so prav tako prizadeti pri hipoperfuziji, poleg tega pa so dober model za proučevanje metabolizma. Stres pri hepatocitih povzroči enake spremembe, kot jih opazimo pri začetku apoptoze, vendar celice ne kažejo drugih značilnosti programirane celične smrti: 1) morfologija celic ni spremenjena 2) mitohondriji so normalni 3) proces ne napreduje spontano; apoptozo lahko sprožimo le še z dodatno indukcijo, npr. s staurosporinom ali nodularinom. Translokacija Baxa in prokaspaze 9 v jedro verjetno zmanjša možnost napredovanja apoptotskega procesa po intrinzični poti, poleg tega pa pride tudi do spontane reverzibilnosti procesa, kar se močno razlikuje od apoptoze.	

		<p>Proces zato poimenujemo predapoptotski celični odgovor na stres. Ta proces si z apoptozo deli več lastnosti, vendar je reverzibilen, kar je pomembno za razumevanje celičnih odgovorov na stresne faktorje.</p>
	ANG	<p>Primary hepatocytes are an important in vitro model for studying metabolism in man. Caspase-9 and Bax are regulators of apoptotic pathway. Here we report on the translocation of procaspase-9 and Bax from cytoplasm to nuclei as well as on dispersion of mitochondria after isolation of primary hepatocytes. The observed changes appear similar to those at the beginning of apoptosis, however, the isolated hepatocytes are not apoptotic for the following reasons: (1) cells have a normal morphology and function; (2) the mitochondria are energized; (3) there is no apoptosis unless it is induced by e.g. staurosporine or nodularin. We propose that the observed translocation of procaspase-9 and Bax into the nuclei reduces the ability to trigger apoptosis through the intrinsic apoptotic pathway. The shifts of procaspase-9 and Bax are reversible in the absence of the apoptotic trigger; the spontaneous reversion was confirmed experimentally. To distinguish this process from apoptosis, we call it pre-apoptotic cell stress response. It shares some features with apoptosis, but it is reversible. Knowledge on pre-apoptotic cell stress response is important for assessing the quality of the cells used in cell therapies, in regenerative medicine and of those used for modelling metabolic processes.</p>
Objavljeno v		Williams & Wilkins; Hepatology; 2010; Letn. 51, št. 6; str. 2140-2151; Impact Factor: 10.885; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.834; A'': 1; A': 1; Avtorji / Authors: Nipič Damijan, Pirc Aleš, Banič Blaž, Šuput Dušan, Milisav Irina
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	26577369
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Kardiotoksični učinki kronične izpostavitve mikrocistinu YR
		ANG Cardiotoxic injury caused by chronic administration of microcystin-YR
	Opis	SLO <p>Kronična odpoved srca se pogosto razvije zaradi motenj v krvnem obtoku in drugih razlogov, med katerimi so nekateri nepojasneni. Mikrocistin YR je razširjen ekotoksin, ki lahko zaide tudi v prehranjevalno verigo. Zanimalo nas je, ali lahko kronična izpostavljenost mikrocistinu YR povzroči insuficienco srca. Poskus smo opravili na podganah, ki smo jim v obdobju 8 mesecev i.p. injicirali subletalne odmerke MC-YR, kontrolni skupini pa sta dobivali bodisi enak volumen fiziološke raztopine, ali pa raztopine, ki smo jo uporabljali kot nosilec MC-YR. Ugotovili smo, da mikrocistin YR povzroči fibrozo srčne mišice in propadanje kardiomiocitov. Preostali kardiomiociti so bili povečani, vendar z zmanjšano volumno gostoto miofibril. Celice so imele povečana in nenavadno oblikovana jedra. Iz rezultatov lahko sklepamo, da kronična izpostavljenost mikrocistinu YR lahko vodi v kronično insuficienco srca.</p>
		ANG <p>Despite worldwide distribution in the environment, the effects of microcystin- YR have not been studied extensively. The aim of the study was to evaluate whether microcystins- YR, in relatively low doses, have a toxic effect on cardiomyocytes of chronically treated rats. Male adult Wistar rats were treated every second day for 8 months with microcystins- YR. Control groups were treated either with vehicle (ethanol and methanol 4 : 1 v/v) or with physiologic saline. The heart sections of microcystin- YR-treated rats revealed decreased volume density of cardiac muscle tissue due to fibrous proliferation. A few lymphocyte infiltrates were observed. Most of cardiomyocytes were enlarged, with enlarged and often bizarre-shaped nuclei and decreased myofibril volume fraction. The results allow the conclusion that chronic exposure to low doses of microcystin-YR may cause atrophy and fibrosis of the heart muscle.</p>
		Academia; Folia biologica; 2010; Letn. 56; str. 14-18; Impact Factor:

	Objavljeno v	0.729;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.025; Avtorji / Authors: Šuput Dušan, Zorc-Pleskovič Ruda, Petrovič Danijel, Milutinović Živin Aleksandra	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	30523865	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Model insuficience srca z volumsko preobremenitvijo za spremljanje remodeliranja srca in obratnega remodeliranja po vstavitvi LVAD
		ANG	Modification of a volume-overload heart failure model to track myocardial remodeling and device-related reverse remodeling
	Opis	SLO	Razvili smo model za remodeliranje in obratno remodeliranje miokarda na poskusnih živalih. Ovcam smo povzročili kronično insuficieneco srca, nato pa jim vstavili LVAD. Ugotovili smo, da pri kronični insuficienci srca v krvi poraste raven endotelkina 1 (ET-1) in atrijskega natriuretičnega peptida (ANP). Poveča se tudi debelina miokarda in končni diastolični pritisk, upade pa raven distrofina. Po terapiji z vsaditvijo LVAD je prišlo do obratnega remodeliranja miokarda z normalizacijo mišične mase in distrofina, v plazmi pa je upadla raven ET-1 in ANP. Podatki kažejo na to, da laminarni tok ni povzročil nezaželenih učinkov na endotelij temveč je celo normaliziral raven ET-1, ki se izloča iz endoteliskih celicah predvsem v patološki razmerah.
		ANG	A model of ventricular remodeling and reverse remodeling has been developed by creating congestive heart failure (CHF) and then treating it by implanting a left ventricular assist device (LVAD). We induced volume-overload heart failure in experimental animals; 20 weeks later, we implanted an LVAD and assessed recovery 11 weeks thereafter. We examined changes in histologic and hemodynamic data and levels of cellular markers of CHF. After CHF induction, we found increases in LV end-diastolic pressure, LV systolic and diastolic dimensions, wall thickness, left atrial diameter, and atrial natriuretic protein (ANP) and endothelin-1 (ET-1) levels; β -adrenergic receptor (BAR) and dystrophin expression decreased markedly. Biopsies confirmed LV remodeling. After LVAD support, LV systolic and diastolic dimensions, wall thickness, and mass, and ANP and ET-1 levels decreased. Histopathologic and hemodynamic markers improved, and BAR and dystrophin expression normalized. Conclusions. We describe a successful sheep model for ventricular and reverse remodeling.
	Objavljeno v	Hindawi Publishing Corporation; ISRN Cardiology (Online); 2011; Vol. 2011; str. 1-6; Avtorji / Authors: Tuzun Egemen, Bick Roger, Kadipasaoglu Chian, Gregorič Igor, Radovancevic Branislav	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	28609241	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ateroskleroza
		ANG	Atherosclerosis
	Opis	SLO	Endotelijska celica je prva celica, ki je vpletena v razvoj bolezni žil, predvsem ateroskleroze. V to poglavje učbenika izbranih poglavij iz patološke fiziologije smo poleg podatkov iz literature vnesli tudi svoja dognanja, naše raziskovalno delo na tem področju pa tudi omogoča bolj kritičen in celovit pogled na snov, ki jo predstavljamo študentom medicine in dentalne medicine.

		<p>ANG</p> <p>Endothelial cell is the first cell affected in the process of atherosclerosis, and endothelium is one of the structures intensively studied in the frame of this project. This enables a critical evaluation of the literature, and knowledge was used in the preparation of the chapter "Atherosclerosis" in the textbook "Selected topics in Pathophysiology" that has been published in 2011. This makes the book a reliable and useful tool to study Pathophysiology at the Faculty of Medicine in Ljubljana.</p>	
Šifra	D.10	Pedagoško delo	
Objavljeno v	Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; Temelji patološke fiziologije; 2011; Str. 169-176; Avtorji / Authors: Bajrović Fajko, Šuput Dušan		
Tipologija	1.17 Samostojni strokovni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji		
2.	COBISS ID	30523353	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Uporaba intraperikardne centrifugalne črpalke z laminarnim tokom pri pacientih, ki čakajo na transplantacijo srca	
	ANG	Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation	
Opis	SLO	<p>Večina uporabnih pomožnih črpalk za levi ventrikel proizvaja laminaren tok. Po vstavitvi teh črpalk pa se je izkazalo, da lahko pride do nekaterih stranskih učinkov, ki so lahko povezani bodisi s tehnologijo, s spremljajočo terapijo ali pa s tem, da laminarni tok lahko spremeni lastnosti žil in endotelijskih celic tako, da nastanejo npr a-v malformacije. S temeljnimi raziskavami nismo ugotovili spremenjenih lastnosti endotelijskih celic, kar je bil za prakso in razvoj črpalk z laminarnim tokom pomemben podatek, ki je v veliki meri odpravil sum na škodljivo delovanje laminarnega toka, ki ga te črpalke proizvajajo. Podatek, ali laminarni oz. kontinuirani pretok neposredno povzroča škodljive učinke je pomemben tudi za odločitve, ali je smer razvoja teh naprav smotrna, ali pa je pri konceptu razvoja bistvenega pomena upoštevanje pomena pulzatilnega toka krvi. Naši podatki so kazali na to, da laminarni oz. kontinuirani tok krvi, ki ga povzročajo črplake, verjetno ni vzrok za opažene učinke. Razvoj teh črpalk je sedaj napredoval do te mere, da jih lahko vgradimo v prsni koš oz. še natančneje - kar intraperikardialno, kar nepojmljivo olajša življenje tem pacientom, ki so morali biti pred tem "prikovani" na posteljo, ali pa s seboj voziti veliko napravo. V članku je opisana enakovrednost teh minimiziranih črpalk z velikimi sistemi, hkrati pa je nedvomno ugotovljeno veliko izboljšanje kvalitete življenja teh bolnikov, ki so se v poprečju lahko močno povečali svojo mobilnost in neodvisnost. Zradi tega dosežek navajamo med družbeno-ekonomskimi dosežki.</p>	
	ANG	<p>Contemporary ventricular assist device therapy results in a high rate of successful heart transplantation but is associated with bleeding, infections, and other complications. Further reductions in pump size, centrifugal design, and intrapericardial positioning may reduce complications and improve outcomes. We studied a small, intra-pericardially positioned, continuous-flow centrifugal pump in patients requiring an implanted ventricular assist device as a bridge to heart transplantation. The course of investigational pump recipients was compared with that of patients implanted contemporaneously with commercially available devices. The primary outcome, success, was defined as survival on the originally implanted device, transplantation, or explantation for ventricular recovery at 180 days and was evaluated for both noninferiority and superiority. Secondary outcomes included a comparison of survival between groups and functional and quality-of-life outcomes and adverse events in the investigational device group. A total of</p>	

	140 patients received the investigational pump, and 499 patients received a commercially available pump implanted contemporaneously. Success occurred in 90.7% of investigational pump patients and 90.1% of controls, establishing the noninferiority of the investigational pump (P0.001; 15% noninferiority margin). At 6 months, median 6-minute walk distance improved by 128.5 m, and both disease-specific and global quality-of-life scores improved significantly. Conclusions—A small, intrapericardially positioned, continuous-flow, centrifugal pump was noninferior to contemporaneously implanted, commercially available ventricular assist devices. Functional capacity and quality of life improved markedly, and the adverse event profile was favorable.
Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	American Heart Association, etc.; Circulation; 2012; Vol. , iss.; str.; Impact Factor: 14.739;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.67; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Aaronson Keith D., Slaughter Mark S., Miller David Leslie, Gregorič Igor
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Pomen rezultatov raziskave za razvoj znanosti je v odkrivanju fizioloških in molekularnih mehanizmov sprememb v organizmu, ki jih lahko povzroči laminarni tok krvi skozi arterije po vstavitvi podporne črpalke za levi ventrikel (LVAD). LVAD omogoča preživetje bolnikov s končno odpovedjo srca, vendar spremljajoči stranski učinki še niso dovolj raziskani. V normalnih fizioloških razmerah ni laminarnega toka krvi skozi arterije, zato bi lahko pričakovali, da po vsaditvi črpalke pride do adaptacij, ali pa do zapletov. Ti zapleti so lahko tudi posledica samega vzroka za nastanek srčne odpovedi, zato smo proučevali tudi apoptozo kardiomiocitov, povzročeno z ekotoksini. Sam proces apoptoze smo proučevali tudi na hepatocitih, saj so jetra prizadeta tako zaradi hipoperfuzije kot zaradi spremljajoče terapije. S spoznavanjem mehanizmov prilagodite na laminaren tok krvi lahko pripomoremo k načrtovanju postopkov za razvoj in varno uporabo LVAD. Našteli bomo le nekaj ugotovitev, najpomembnejših za razvoj znanosti na področju:

- po vstavitvi LVAD pri nekaterih bolnikih nastopijo zapleti, npr. a-v malformacije, krvavitve ali organske disfunkcije.
- konstanten laminarni tok ni najpomembnejši dejavnik za razvoj teh zapletov, saj v poskusih z endotelijskimi celicami nismo uspeli pokazati škodljivih učinkov laminarnega toka.
- po vstavitvi LVAD poskusnim živalim s kronično insuficienco srca se je raven ET-1 zmanjšala, kar podpira prejšnjo ugotovitev, da laminaren tok ni škodljiv za funkcijo endotela.
- kronična izpostavitve ekotoksina MC-YR povzroči hudo kronično insuficienco srca
- celični stres sproži procese, znanilne za začetek apoptoze. Do sedaj je veljalo, da je apoptoza že od samega začetka ireverzibilen proces, odkrili pa smo, da začetne stopnje apoptoze lahko vodijo v drug, reverzibilen proces, ki smo ga zato poimenovali predapoptotski stresni odgovor celice, kar smo objavili v reviji z najvišjim IF na področju (IF=11)

ANG

Left ventricular assist devices (LVAD) save lives of patients with terminal heart failure. Understanding of the effects of the laminar flow produced by LVAD on endothelial function is extremely important and even urgent since several thousands of patients have already

undergone the implantation of LVAD, but our understanding of the overall physiological effect of this treatment is scarce. Presently LVAD is used mainly to overcome the critical period before the heart transplantation, but the ultimate goal is to develop LVADs suitable as a surrogate for the transplantation. It is also not known whether the possible side effects of LVAD implantation are the consequence of constant laminar flow, or they are a consequence of causative agents that have lead to heart insufficiency.

Contribution of the results of the study to science development in the field is:

- evaluation of the effects of LVAD implantation in patients
- evaluation of molecular mechanisms leading to adaptation to laminar flow
- explanation of mechanisms of cell responses to noxious agents.

Here we will mention only a few of more prominent results:

- ..results of in vitro experiments show that decrease of pulsatile pressure does not cause remodelling of the arteries, at least not during the observation period.
 - Implantation of LVAD to experimental animals with chronic heart failure caused reverse remodelling of heart muscle and decreased the level of ET-1, which corroborates the previous finding.
 - chronic exposure to ecotoxin MC-YR causes severe heart failure
 - discovery of a novel mechanism of cell response to stress, which shares identical steps as apoptosis, but is reversible. The new process was named »pre-apoptotic cell stress response«.
- The results were published in a journal with high impact factor (11).

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Pomen celotnega projekta za družbo je večplasten:

- ohranjanje zdravja in delovne sposobnosti ljudi
- iskanje alternativ presaditvam srca zaradi pomanjkanja donorjev organov
- prenos najsodobnejših načinov zdravljenja iz tujine v Slovenijo
- prenos rezultatov znanja v klinično prakso
- olajšanje in izboljšanje diagnoze, terapije in prognoze bolnikov.

Največji del kliničnih rezultatov izhaja iz sodelovanja s THC in Baylor College v Houstonu, kjer so vodilni na področju implantacije LVAD. Za Slovenijo je izrednega pomena, das mo vključeni v sodelovanje s temi ustanovami ne le zaradi raziskovalnega dela temveč tudi zaradi aplikacij in prenosa znanja in tehnik v Slovenijo. Prav to je omogočilo prve vstavitve LVAD tudi pacientom v Sloveniji.

ANG

The impact of the project for the development of Slovenia:

- health improvement, improvement of the quality of life, treatment of heart disease
- development of an alternative to heart transplants due to the lack of suitable organs
- transfer of the knowledge on the state-of-the-art treatment to Slovenia
- transfer of the basic knowledge into clinical practice
- improved prognosis of the terminal heart patients.

The major part of the clinical studies was performed in collaboration with THC and Baylor College in Houston, the leading institutions for the implantation of LVAD. For Slovenia it is extremely important to collaborate with THC not only in the field of basic research but also application and transfer of knowledge & techniques to Slovenia. This has already enabled the first LVAD implantations to the patients in Slovenia

11.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

--

12. 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

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	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		

14.Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Član naše programske skupine, dr. I. Gregorič, je objavil članek v reviji z najvišjim faktorjem vpliva na področju: Circulation; 2012; Impact Factor: 14.739
 Avtorji / Authors: Aaronson Keith D., Slaughter Mark S., Miller David Leslie, Gregorič Igor

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

V okviru cnenra za klinično fiziologijo ULMF smo uvedli funkcijska slikanja kardio-vaskularnega sistema na 3T MR tomografu.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Dušan Šuput

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

28.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/283

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ 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](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² 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](#)

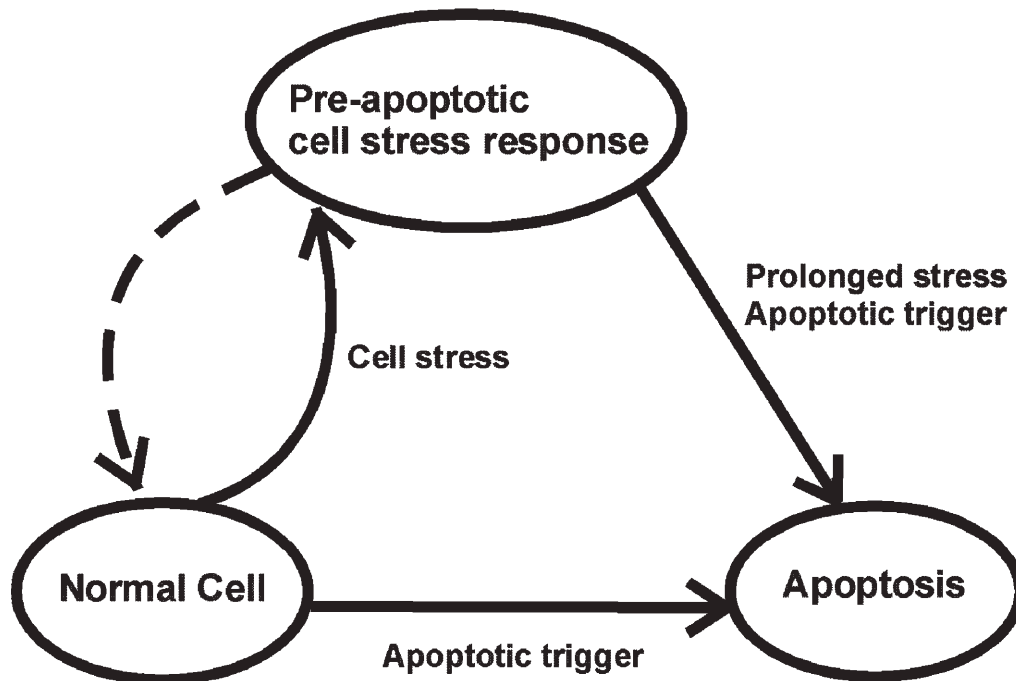
¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, 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/2013 v1.00
45-78-6B-AC-CA-38-EF-BB-E5-52-20-F2-62-55-37-63-DC-01-C3-8C

VEDA: MEDICINA

Področje: 3 Medicinske vede, 3.06 Srce in ožilje

Dosežek 1: novo dognanje s področja celične fiziologije, Vir: HEPATOLOGY, IF =11



Intenziven stres lahko povzroči programirano celično smrt – apoptozo, ki je ireverzibilen proces. Ugotovili smo, da to ni edini možni odgovor na stres, saj smo pokazali, da stres lahko vodi v apoptozo podoben, a reverzibilen proces. Oba procesa imata enak začetni potek, vendar je predapoptotični odgovor celic reverzibilen in lahko celo poveča odpornost celic na apoptotični triger.

Intensive stress can lead to apoptosis, an irreversible process leading to elimination of the affected cell. We have discovered a different cell response to stress, which shares initial steps with apoptosis, but is reversible and may even increase cell resistance to apoptotic triggers. The process was named “pre-apoptotic cell stress response”.