

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/139



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P3-0171
<b>Naslov programa</b>	Poškodba, plastičnost in regeneracija živčevja in mišic Injury, plasticity and regeneration of the nervous system and muscles
<b>Vodja programa</b>	8010 Samo Ribarič
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	36720
<b>Cenovni razred</b>	C
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 1326 Itis, Implantibilna Tehnologija in Senzorji, proizvodno, trgovsko, storitveno in raziskovalno podjetje, d.o.o. Ljubljana
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

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

SLO

Z izbranimi molekulskimi sledilci smo prepoznali bolezenske beljakovinske odlage v možganih bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi in tako pripomogli k razvoju postopkov za zaživiljenjsko diagnostiko. Pri tem smo bili najbolj uspešni s FDDNP, ki smo ga po predkliničnem testiranju uspešno uporabili v kliniki in s [18F]FDDNP pozitronsko izsevno tomografijo (PET) zaznali beljakovinske odlage v možganih še pred pojavom bolezenskih znakov. Raziskovali smo vpliv uravnavanja genskega izražanja sinaptotagminov ter regulatornih beljakovin v možganih, vlogo 5HT1A receptorjev pri vedenju povezanem s tesnobo ter potencialne zdravilne učinke antiholinesteraznih zdravil in potencialnega atipičnega antipsihotičnega zdravila LEK-8829. Uporabljali smo in vitro in in vivo modele za nevrodegenerativne in psihiatrične bolezni ter najsodobnejše raziskovalne metode. Opredelili smo nove temeljne mehanizme možganske sinaptične plastičnosti v fizioloških in patofizioloških razmerah ter razvili nove strategije zdravljenja zastrupitve z organofosfatnim insekticidom z uporabo klinično preiskušanih antiholinesteraznih učinkovin ter učinke potencialnega antipsihotičnega in antiadiktivnega zdravila LEK-8829. V sodelovanju z raziskovalci iz Univerze v Lancastru smo na modelu podgane ocenili razlike v jakosti sklopitve možganskih valov med plitvo in globoko anestezijo in ugotovili, da obstajajo statistično pomembne razlike, ki so tudi neodvisne od uporabe vrste splošnega anestetika. Preučevali smo vpliv starosti in spola poskusne živali na vraščanje senzoričnih aksonov v živčno anastomozo konec s stranjo, pri kateri se distalni krn poškodovanega perifernega živca (donorski živec) prišije od strani na nepoškodovani sosednji živec (donorski živec) in reinervacijo kože po takšni oskrbi. Ugotovili smo, da se senzorični aksoni donorskega živca vraščajo v od strani prišiti odsek distalnega krna poškodovanega živca in reinervirajo kožo v večjem obsegu pri mladih kot pri starih živalih in v večjem obsegu pri samicah kot pri samcih. Rezultati raziskav na modelu živčne anastomoze konec s stranjo prispevajo k razumevanju vraščanja aksonov iz donorskega živca v recipientni živec in k razumevanju plastičnosti perifernega živčevja po poškodbi. Odkrili smo, da živčni rastni dejavnik (NGF) poveča resorpcijo alveolarne kosti na mestu vnetja, na modelu vnetja obzobnih tkiv pri podgani. Po sproženju lokalnega vnetja se v senzoričnih trigeminalnih nevronih, ki oživčujejo vneto tkivo, aktivira transkripcijski dejavnik NF $\kappa$ B in poveča izražanje TrkA receptorjev za NGF, poveča se tudi izražanje TLR4, komponento prirojenega imunskega odziva. Proučili smo plastičnost izražanja kolagena Q (ColQ) v mišicah podgan pri različnih vzorcih aktivacije in ugotovili odločilen pomen kalcinevrinske signalne poti. Razvili smo tudi imunohistokemijsko metodo za sočasen prikaz različnih oblik težkih verig miozina na isti rezini skeletne mišice.

ANG

We evaluated selected molecular probes for detecting pathological protein deposits in brains of patients with neurodegenerative disorders, aiming to develop hitherto unavailable early diagnostic procedures for these conditions. We translated our basic research findings into a successful use of [18F]FDDNP positron emission tomography (PET) for detection of brain disease-related protein deposits before the onset of clinical signs. We investigated the role of regulating synaptic proteins synaptotagmins, alternative splicing regulators, receptors 5HT1A in behavior associated with the anxiety, the potential neuroprotective effects of clinically used anticholinesterase drugs and of the potential atypical antipsychotic drug LEK-8829. We have identified new fundamental mechanisms of synaptic plasticity in physiological and pathophysiological conditions, and developed new strategies for the treatment of organophosphate insecticide poisoning with the use of clinically active substances and the effects of a potential antipsychotic and antiaddictive drug LEK-8829. We examined the effect of sex and age of the experimental animals on the ingrowth of sensory axons into the end-to-side nerve coaptation. The results contribute to the understanding of the ingrowth of axons of the donor nerve into the recipient nerve and to the understanding of the plasticity of the peripheral nervous system after injury in general. Neurogenic mechanisms of local inflammation were studied in the paradental tissue of rats. After triggering the local inflammation in trigeminal sensory nerves, innervating inflamed tissue, transcriptional factor NF $\kappa$ B is activated and expression of TrkA receptors for NGF up-regulated and simultaneously in neurons innervating inflamed gingival, expression of TLR4 is also increased. Anesthesia leads to a temporary loss of consciousness, but the mechanism of anesthesia is not fully understood and there are not yet any reliable markers for the depth of anesthesia. Our results, using two anesthetics known to block different ion channels, provide an insight into brain dynamics and could have wide implications in creating biomarkers for the depth of anesthesia. Plasticity of collagen Q (ColQ) expression in rat muscles due to different neural activation patterns largely depends on the calcineurin signalling pathway. Using cross-transplanted rat muscles, we demonstrated that the blockade of ColQ expression in fast muscles is not completely irreversible: it is removed after two months of muscle cross-transplantation, and can be instituted in cross-transplanted slow muscles. Using inhibitors of epigenetic regulation, these mechanisms were found to be involved in the regulation of some muscle proteins. We also developed and published staining methods that enable 3D visualization of capillaries surrounding single muscle fibers and simultaneous visualization of myosin heavy chains.

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

SLO

Cilji raziskovalnega dela programa so bili v celoti izpolnjeni in tudi dopolnjeni z novimi raziskavami, spoznanji in objavami v revijah s faktorjem vpliva.

#### **Centralno živčevje**

Raziskovalne načrte izpred 5 let smo uresničili in jih nadgradili. Naše vstopne hipoteze so predvidevale razvoj uporabnih sledilcev za prepoznavo možganske konformacijske

patologije. Ta pričakovanja smo izpolnili in del svojih bazičnih izsledkov prevedli v klinično uporabo [18F]FDDNP PET in potrditev diagnostične uporabnosti kurkumina. Pri podganah se eritropetin ni izkazal v preprečevanju ekscitotoksične možganske okvare, kar pa je dragoceno spoznanje. Ugotovitve o učinku placeba in čuječnosti so nadgradnja raziskav možganske plastičnosti in most k nadaljnim raziskavam na humanih prostovoljcih. Rezultate raziskovanja uravnavanja genskega izražanja sinaptotagminov ter regulatornih beljakovin v možganih, vloge 5HT1A receptorjev pri vedenju povezanem s tesnobo ter potencialnih zdravilnih učinkov antiholinesteraznih zdravil in potencialnega atipičnega antipsihotičnega zdravila LEK-8829 smo objavili v uglednih mednarodnih revijah. Pri tem smo v Laboratorij za raziskave možganov uvedli številne nove metode. Pri raziskavah so sodelovali trije mladi doktorski raziskovalci na področju Biomedicine, dva doktorska študenta Biomedicine, ter študentje na dodiplomskem in magistrskem študiju. Vzpostavili smo sodelovanje z domačimi laboratoriji in laboratoriji v tujini. Menimo, da smo preverili zastavljene hipoteze ter, da smo raziskovalni načrt v celoti izpolnili. Rezultati raziskave o mehanizmu delovanja splošnih anestetikov so pripomogli k boljšemu razumevanju njihovega delovanja zato so cilji te raziskave izpolnjeni. Spoznanja raziskave so pomembna za razvoj novih merilnih metod za oceno globine nezavesti med splošno anestezijo in tudi za razvoj biomarkerjev, ki bi zaznali funkcionalne spremembe delovanja možganov pri kroničnih nevrodegenerativnih boleznih kot so na primer parkinsonova bolezen in Alzheimerjeva bolezen.

#### Periferno živčevje

Program dela in zastavljene cilje na raziskovalnem programu v okviru proučevanja vraščanja senzoričnih aksonov v živčno anastomozo konec s stranjo smo realizirali v celoti. Na področju raziskav o vlogi nevrogenih mehanizmi pri vnetju obzobnih tkiv smo potrdili hipotezo o pomembni vlogi živčnega rastnega dejavnika (NGF) pri resorpciji alveolarne kosti na mestu vnetja. Raziskave senzoričnih aksonov, ki oživčujejo ustno votlino smo razširili s preučevanjem nevrokemičnih in morfoloških razlik med senzoričnimi vlakni zobne pulpe in sluznice dlesni. Poleg tega smo delo tudi razširili na proučevanje delovanja avtonomnega živčevja pri bolnikih z Huntingtonovo boleznijo, ortostatsko hipotenzijo in migreno.

#### Mišica

Program dela na raziskovalnem programu v tem segmentu raziskav je bil v celoti realiziran, delno tudi presežen. Večina raziskav je bila objavljena v mednarodnih znanstvenih revijah, nekaj rezultatov pa je še v fazi priprave za publikacijo.

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

SLO

Program je bil realiziran v celoti in zastavljeni cilji so bili izpolnjeni.

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

SLO

V letu 2014 ni bilo sprememb raziskovalnega programa oziroma sprememb povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014.

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

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	2564687	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razlika ekspresije mRNA sinaptotagmina7 podgane po indukciji epileptičnih napadov s kainatom ali pilokarpinom
		ANG	Differential patterns of synaptotagmin7 mRNA expression in rats with kainate- and pilocarpine-induced seizures
			Predhodne študije na podganjih modelih za nevrodegenerativne spremembe so pokazale motnje na ravni uravnavanja mRNA

	Opis	<p>SLO</p> <p>sinaptotagmina 7 v striatumu. V tej raziskavi smo raziskali izražanje mRNA sinaptotagmina 7 v možganih podgane s kemično sproženimi epileptičnimi napadi z glutamatergičnim agonistom kaino kislino (10 mg/kg) ali z muskarinskim agonistom pilokarpinom (30 mg/kg) in LiCl (3 mEq/kg) pretretiranih (24 h) podganah, v različnih časovnih točkah po sproženju napadov (30 min-1 dni). Po napadih sproženih s kainatom se je mRNA sinaptotagmina 7 prehodno in enakomerno povečano izražala v dorzalnem in ventralnem striatumu (akumbens) 8h in 12h, ne pa tudi 24h. 24h po sprožitvi epileptičnih napadov se je raven izražanja mRNA sinaptotagmina v različnih predelih možganske skorje povečala v amigdalah, talamičnih jedrih, hipokampusu in v lateralnem septumu. Po napadih sproženih z LiCl/pilokarpinom pa je prišlo do dolgotrajnega povečanja ravni mRNA sinaptotagmina 7 (po 8h, 12h in 24h), vendar le v ventromedialnem striatumu, v nekaterih drugih prej omenjenih možganskih področjih pa se je izražanje sinaptotagmina 7 znižalo pod bazalno raven. Po sistemskem tretiranju z odmerkom 2 mg/ kg muskarinskega agonista skopolamina je bila pri teh živalih epileptična aktivnost manjša ali pa so bili napadi prekinjeni. Pri živalih s prekinjenimi napadi se raven mRNA sinaptotagmina 7 (12h po napadih) ni razlikovala od ravni pri kontrolnih živalih brez napadov, pri živalih z znižano intenziteto napadov pa sta se vzorec in intenziteta izražanja mRNA sinaptotagmina 7 v striatumu približala vzorcu ter intenziteti povzročeni s kaino kislino. Pri dozi skopolamina 1 mg/kg pa ni prišlo do utišanja napadov, vzorec izražanja je bil takšen kot po napadih povzročeni s pilokarpinom. Kontrolni poskusi so pri tem pokazali, da ekvivalentna odmerka skopolamina, sama po sebi nista imela učinka na izražanje mRNA sinaptotagmina 7. Menimo, da različna časovna poteka in vzorca izražanja mRNA sinaptotagmina kažeta na patofiziološke razlike možganske aktivacije in plastičnosti 7 na teh dveh modelih s kemično sproženimi epileptičnimi napadi.</p>
	ANG	<p>Previous studies in rat models of neurodegenerative disorders have shown a dysregulation of striatal synaptotagmin7 mRNA. Here we explored the expression of synaptotagmin7 mRNA in the brains of rats with seizures triggered by the glutamatergic agonist kainate (10 mg/kg) or by the muscarinic agonist pilocarpine (30 mg/kg) in LiCl (3 mEq/kg) pre-treated (24 h) rats, in a time-course experiment (30 min-1 day). After kainate-induced seizures, synaptotagmin7 mRNA levels were transiently and uniformly increased throughout the dorsal and ventral striatum (accumbens) at 8 and 12 h, but not at 24 h, followed at 24 h by somewhat variable upregulation within different parts of the cerebral cortex, amygdala and thalamic nuclei, the hippocampus and the lateral septum. By contrast, after LiCl/pilocarpine-induced seizures, there was a more prolonged increase of striatal synaptotagmin7 mRNA levels (at 8, 12 and 24 h), but only in the ventromedial striatum, while in some other of the aforementioned brain regions there was a decline to below the basal levels. After systemic post-treatment with muscarinic antagonist scopolamine in a dose of 2 mg/kg the seizures were either extinguished or attenuated. In scopolamine post-treated animals with extinguished seizures the striatal synaptotagmin7 mRNA levels (at 12 h after the onset of seizures) were not different from the levels in control animals without seizures, while in rats with attenuated seizures, the upregulation closely resembled kainate seizures-like pattern of striatal upregulation. In the dose of 1 mg/kg, scopolamine did not significantly affect the progression of pilocarpine-induced seizures or pilocarpine seizures-like pattern of striatal upregulation of synaptotagmin7 mRNA. In control experiments, equivalent doses of scopolamine per se did not affect the expression of synaptotagmin7 mRNA. We conclude that here described differential time course and pattern of synaptotagmin7 mRNA expression imply regional differences of pathophysiological brain activation and plasticity in these two</p>

		models of seizures.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2012; Vol. 7, no. 5; str. 1-8, e36114; Impact Factor: 3.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Glavan Gordana, See Ronald Eugene, Živin Marko
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	3441265 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Nevroprotektivni učinki gama enolaze v mikrogliji mišjega modela za Alzheimerjevo bolezen so uravnnavani potom katepsina
		<i>ANG</i> Neuroprotective role of [gama]-enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X
	Opis	<i>SLO</i> $\gamma$ -Enolaza je nevrotrofični dejavnik, kispodbuja rast, diferenciacijo, preživetje in regeneracijo nevronov. Njeno aktivnost uravnava cisteinska proteaza katepsin X, ki cepi c-terminalni konec te molekule. Raziskali smo izražanje in kolokalizacijo $\gamma$ -enolaze in katepsina X v možganih Tg2576 miši, ki izražajo amiloidni prekurzorski protein. Naši poskusi in situ hibridizacije so pokazali, da sta bili mRNAs za $\gamma$ -enolazo in katepsin X močno izraženi v okolici amiloidnih leh. Z imunskim barvanjem smo pokazali, da je bil c-terminalni fragment $\gamma$ -enolaze prisoten v neposredni bližini leh, intaktna $\gamma$ -enolaza, ki ji pripisujejo nevrotrofično aktivnost, pa je bila izražena v celicah mikroglije v bližini leh. Povečanje $\gamma$ -enolaze v celicah mikroglije smo potrdili tudi v in vitro poskusih na čilni liniji EOC 13.31 po dodajanju amiloida $\beta$ ( $A\beta$ ). Primarna mikroglija ter medij obogaten z $\gamma$ -enolazo sta preprečila toksičnost $A\beta$ , medij obogaten s c-terminalnim fragmentom pa ni imel omenjenega učinka. Ti rezultati dokazujejo povečano izražanje $\gamma$ -enolaze v celicah mikroglije v bližini amiloidnih leh te rnjeno nevroprotektivno vlog opri neurodegenerativnih spremembah, ki jih povzroča $A\beta$ .
		<i>ANG</i> Gama-Enolase is a neurotrophic-like factor promoting growth, differentiation, survival and regeneration of neurons. Its neurotrophic activity is regulated by cysteine protease cathepsin X which cleaves the C-terminal end of the molecule. We have investigated the expression and co-localization of Gama-enolase and cathepsin X in brains of Tg2576 mice overexpressing amyloid precursor protein. In situ hybridization of gama-enolase and cathepsin X revealed that mRNAs for both enzymes were expressed abundantly around amyloid plaques. Immunostaining demonstrated that the C-terminally cleaved form of gama-enolase was present in the immediate plaque vicinity, whereas the intact form, exhibiting neurotrophic activity, was observed in microglia cells in close proximity to senile plaque. The upregulation of gama-enolase in microglial cells in response to amyloid- $\beta$ peptide ( $A\beta$ ) was confirmed in mouse microglial cell line EOC 13.31 and primary microglia and medium enriched with gama-enolase proved to be neuroprotective against $A\beta$ toxicity, however, the effect was reversed by cathepsin X proteolytic activity. These results demonstrate an upregulation of gama-enolase in microglia cells surrounding amyloid plaques in Tg2576 transgenic mice and demonstrate its neuroprotective role in amyloid- $\beta$ -related neurodegeneration.
	Objavljeno v	Blackwell; Aging cell; 2013; Vol. 12, iss. 4; str. 604-614; Impact Factor: 5.939; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.368; A'': 1; A': 1; WoS: DR, LI; Avtorji / Authors: Pišlar Anja, Glavan Gordana, Obermajer Nataša, Živin Marko, Schliebs Reinhard, Kos Janko
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	26809305 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Označevanje beljakovinskih odlag fibrilarnega tau v nevronih v vzorcih

		človeških možganov
	ANG	Curcumin labeling of neuronal fibrillar tau inclusions in human brain samples
Opis	SLO	Objava opisuje uporabnost nove netoksične metode za prepoznavo bolezenskih beljakovinskih odlag v možganskih vzorcih taupatij. Metoda obeta tudi možnost uporabe netoksičnega kurkumina za diagnostiko teh bolezni in vivo in ponuja podlago za preverjanje zaviralnih učinkov kurkumina na nastanek bolezensko spremenjene beljakovine tau in vivo.
	ANG	The study aimed to characterize curcumin (CCM) (fluorescent yellow curry pigment) labeling of neuronal fibrillar tau inclusions (FTIs) in representative cases of 3 main tauopathies: Alzheimer disease(AD), progressivesupranuclear palsy, and Pick disease. After identification of FTIs in hematoxylin and eosin-stained brain sections, sequential labeling and signal colocalization image analysis were used to compare CCM with thioflavineS (ThS), monoclonal antibody AT8 immunofluorescence, and Gallyas silver staining by visualizing the same FTIs. Curcumin preference for specifictau isoforms was tested with 3-repeat tau and 4-repeat tau isoform-specific immunofluorescence. Curcumin proved highly comparable to ThS and Gallyas staining in its detection of FTIs. When comparing CCM with AT8, ThS, andGallyas staining in AD and progressive supranuclear palsy, 3 types of neuronal tau deposits were observed: nonfibrillar intracellular material labeled only with AT8, fibrillar intracellular inclusions labeled byall the methods, and fibrillar extracellular FTIs labeled with CCM, ThS, and Gallyas staining but not with AT8. Although CCM labeling overlapped with both 3-repeattau and 4-repeat tau in AD, it did not label 3-repeat tau FTIs in Pickdisease probably because of their different ultrastructural characteristics. In summary, CCM fluorescence reliably detected neuronal FTIs in AD and progressive supranuclear palsy and surpassed AT8 immunolabeling in visualizing later stages offTIs, including ghost tangles. These results provide the basis for potential future applications of CCM binding of tau aggregates in diagnostic pathology and in vivo.
Objavljeno v		Association of the Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; Journal of neuropathology and experimental neurology; 2010; Letn. 69, št. 4; str. 405-414; Impact Factor: 4.190;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.398; A': 1; WoS: RT, RU, TM; Avtorji / Authors: Mohorko Nina, Repovš Grega, Popović Mara, Kovacs Gabor, Bresjanac Mara
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	24118745 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Staranje zmanjša kolateralno brstenje nociceptivnih aksonov pri podgani
	ANG	Aging impairs collateral sprouting of nociceptive axons in the rat
Opis	SLO	Proučevali smo kolateralno brstenje nepoškodovanih nociceptivnih aksonov pri različno starih podganah. Ugotovili smo, da je bilo brstenje nociceptivnih aksonov tako v sosednjo denervirano kožo kot v živčno anastomozo konec s stranjo bolj obsežno pri mladih kot pri starih podganah. V poskusih z navzkrižnimi presadki recipientnih živcev med mladimi in starimi podganami se je izkazalo, da je zmanjšanje kapacitete brstenja pri starih živalih posledica sprememb v denervirani koži in degeneriranih odsekih živcev in ne zmanjšanja kapacitete starih senzoričnih nevronov za rast. Pri tem so pomembne ravni izvenceličnega matriksa.
		Sprouting of uninjured nociceptive axons was examined in young adult, middle aged and aged rats. Axon sprouting from the spared sural nerve, both into adjacent denervated skin and into end-to-side coapted nerve graft, was significantly higher in young rats than in aged rats. Cross-transplantations of the end-to-side coapted nerve grafts between young

		and aged rats demonstrated that axon sprouting from young recipient nerves into aged donor nerve grafts was significantly deteriorated, whereas the axon sprouting from aged recipient nerves into young donor nerve grafts was not statistically significantly affected. The levels of laminin polypeptides in peripheral nerves were 50-100% higher in young adult than in aged rats. However, the levels of peripherin, NGF isoforms and TrkA in skin, peripheral nerves and DRG, respectively, were not significantly reduced in aged rats. Therefore, impaired sprouting of nociceptive axons in aged rats is due rather to the alterations in peripheral neural pathways, than to the limited sprouting capacity of aged sensory neurons. Decreased levels of extracellular matrix components might be important in this respect.
	Objavljeno v	Pergamon Journals, Inc.; Neurobiology of aging; 2010; Vol. 31, no. 2; str. 330-350; Impact Factor: 6.634; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.505; A <sup>1</sup> : 1; WoS: LI, RU; Avtorji / Authors: Kovačič Uroš, Žele Tilen, Marš Tomaž, Sketelj Janez, Bajrović Fajko
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	30454745 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Inhibicijo ekspresije kolagena Q v zunajploščičnem področju hitrih mišic podgane uravnavajo satelitne celice
		ANG Suppression of collagen Q expression in the extrajunctional regions of rat fast muscles is encoded in their stem cells (satellite cells)
	Opis	SLO Beljakovina kolagen Q, ki acetilholinesterazo pritrudi v živčnomišični stik in tako omogoči njeno kopičenje, se pri podganji hitri mišici EDL izraža v živčno mišičnem stiku, pri počasni mišici soleus pa jo najdemo tudi v zunajploščičnih predelih. S kronično nizko frekvenčno stimulacijo (tonična) mišice posnemamo tip draženja, ki je značilen za živec, ki draži počasno mišico. Hitra mišica je bila poškodovana z miotoksinom in je nato regenerirala pod vplivom živca, ki sicer oživčuje hitro mišico ter nato stimulirana s toničnim električnim draženjem. Ugotovili smo, da po 8 dnevih takega draženja ni pomembnega povečanja izražanja kolagena Q v hitri mišici podgane. Sama hitra mišica razvije polno izražanje kolagena Q šele po 60 dnevih po poškodbi, sicer pa v zunajploščičnem predelu nismo našli pomembnega povečanja po stimulaciji regeneratov hitre mišice. Rezultati kažejo, da ima hitra mišica EDL, v primerjavi s počasno mišico soleus, manjšo sposobnost povečati izražanje kolagena Q, kar je verjetno posledica razlik v matičnih celicah hitre in počasne mišice.
		ANG In rat fast muscles, collagen Q (ColQ) expression is restricted to the neuromuscular junctions. In contrast, it is high also extrajunctionally in the slow soleus muscles. Fast muscles activated by chronic low-frequency electrical stimulation, similar to neural activation of the soleus muscles, did not increase their extrajunctional expression of ColQ. We assumed that the myogenic stem cells (satellite cells) in fast and slow muscles were intrinsically different in regard to the capacity that they convey to their respective muscle fibers to increase the extrajunctional ColQ expression upon innervation. ColQ mRNA levels were determined by quantitative real-time PCR. Extensive neural suppression of the extrajunctional ColQ expression in regenerating fast muscles during maturation is a very slow process requiring 3060 days. If the immature regenerating fast EDL muscles were indirectly or directly electrically stimulated immediately after innervation by chronic low-frequency impulse pattern for 8 days, no significant increase of the extrajunctional ColQ mRNA levels was observed in stimulated regenerates in comparison to non-stimulated ones. In contrast, the extrajunctional ColQ mRNA levels in the regenerates of the soleus muscles, trans-innervated by the EDL nerve at the time of muscle injury, increased 4- to 5- fold after 8 days of the same chronic low-



		frequency electrical stimulation in comparison to those in the stimulated EDL regenerates. Since both fast and slow muscles completely regenerated only from their own myogenic stem cells and were innervated by the same nerve and later activated by the same tonic pattern of impulses, these results demonstrated that the mechanism causing incapacity of regenerating fast muscles to increase their extrajunctional ColQ expression upon tonic activation is encoded in their satellite cells, which in this respect differ from those in the slow muscles.
Objavljeno v		Elsevier; 11th International meeting on cholinesterases [4-9 June 2012 in Kazan, Russia]; Chemico-biological interactions; 2013; Str. 292-296; Impact Factor: 2.982; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.722; WoS: CQ, TU, YO; Avtorji / Authors: Glišović Špela, Pregelj Peter, Dolenc Igor, Sketelj Janez
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

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

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	3197041
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Upraba mikro RNA pri celičnem inženiringu in terapiji
		ANG Exploiting microRNAs for cell engineering and therapy
	Opis	SLO sMicroRNAs (miRNAs) form a large class of non-coding RNAs that function in repression of gene expression in eukaryotes. By recognizing short stretches of nucleotides within the untranslated regions of mRNAs, miRNAs recruit partner proteins to individual transcripts, leading to mRNA cleavage or hindering of translation. Bioinformatic predictions and a wealth of data from wet laboratory studies indicate that miRNAs control expression of a large proportion of protein-coding genes, implying involvement of miRNAs in regulation of most biologic processes. In this review we discuss the biology of miRNAs and present examples of how manipulation of miRNA expression or activity can be exploited to attain the desired phenotypic traits in cell engineering as well as achieve therapeutic outcomes in treatment of a diverse set of diseases.
		ANG MicroRNAs (miRNAs) form a large class of non-coding RNAs that function in repression of gene expression in eukaryotes. By recognizing short stretches of nucleotides within the untranslated regions of mRNAs, miRNAs recruit partner proteins to individual transcripts, leading to mRNA cleavage or hindering of translation. Bioinformatic predictions and a wealth of data from wet laboratory studies indicate that miRNAs control expression of a large proportion of protein-coding genes, implying involvement of miRNAs in regulation of most biologic processes. In this review we discuss the biology of miRNAs and present examples of how manipulation of miRNA expression or activity can be exploited to attain the desired phenotypic traits in cell engineering as well as achieve therapeutic outcomes in treatment of a diverse set of diseases.
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	Pergamon; Biotechnology advances; 2012; Vol. 30, issue 3; str. 753-765; Impact Factor: 9.599; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.864; A": 1; A': 1; WoS: DB; Avtorji / Authors: Bratkovič Tomaž, Glavan Gordana, Štrukelj Borut, Živin Marko, Rogelj Boris
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	27799513
		Vir: COBISS.SI

Naslov	SLO	Potencialna uporaba dopaminskega agonista D1 in antagonist D2 LEK-8829
	ANG	Potential applications of dopamine D1 agonist and D2 antagonist LEK-8829
Opis	SLO	Ergoline derivativ 9,10-Didehydro-N-methyl-(2-propynyl)-6-methyl-8-aminomethylergoline bimalerate (LEK-8829), je ima lastnosti dopaminskega (DA) D1 agonista and D2 antagonist v nigrostriatni in mesocorticolimbični DAergični poti. Zaradi te enkratne lastnosti bi LEK-8829 lahko učinkovito popravil funkcionalno neravnovesje med D1 and D2 receptorji pri bolnikih s shizofrenijo, in sicer tako pozitivne kot negativne znake te bolezni. schizofrenia. Kot agonist dopaminskih D1 receptorjev bi LEK-8829 lahko tudi samostojno ali v kombinaciji z agonisti dopaminskih D2 receptorjev, npr bromoergokriptinom, ublažil motorične simptome Parkinsonove bolezni, še posebej v primerih nastanka psihoze, kot zapleta zdravljenja z D2 agonisti. Pri uporabi LEK-8829 kot atipičnega antipsihotika pri zdravljenju shizofrenije pa bi zaradi njegovih antiparkinsonskih učinkov pričakovali manj neželenih učinkov v obliki ekstrapiramidne simptomatike. Poleg tega bi takšen farmakološki profil na dopaminskih receptorjih lahko bil uporaben za preprečevanje zasvojenosti s psihomotoričnimi stimulansi, saj z blokado dopaminskih D2 receptorjev zavira iskanje droge, sočasna stimulacija dopaminskih receptorjev D1 pa omogoča občutek nagrajenosti, kar tudi zmanjšuje željo po drogi. Na ta način bi LEK-8829 lahko preprečeval recidiv zasvojenosti z drogami, pri čemer pa sam po sebi ne bi imel zasvojevalnega učinka. Menimo, da bi snovi s takšnim farmakološkim profilom na dopaminskih receptorjih lahko predstavljale novo vrsto učinkovitih zdravil za zdravljenje parkinsonizma, shizofrenije in odvisnosti od drog.
	ANG	Ergoline derivative 9,10-Didehydro-N-methyl-(2-propynyl)-6-methyl-8-aminomethylergoline bimalerate (LEK-8829), possesses dopamine (DA) D1 agonistic and D2 antagonistic properties in the nigrostriatal and mesocorticolimbic DAergic pathways. These unique dual effects have suggested that LEK-8829 could effectively restore previously imbalanced functional linkage between D1 and D2 receptors under schizophrenic conditions in which, LEK-8829 could improve both the negative and positive symptoms of schizophrenia. As dopamine D1 receptor agonist, LEK-8829 may also be beneficial in relieving the motor symptoms of parkinsonism, alone, or when co-administered with antiparkinsonic dopamine D2 agonists, such as ergoline derivative bromocriptine. Moreover, antiparkinsonic potential of LEK-8829 may be particularly useful when the treatment of parkinsonism with D2 agonist drugs is complicated by psychosis. Antiparkinsonic properties of LEK-8829 also suggest a lower propensity of the drug for the induction of extrapyramidal syndrome in the treatment of schizophrenia. Furthermore, by blocking dopamine D2 receptors, LEK-8829 could block the incentive for drug-seeking and drug-craving while by stimulating dopamine D1 receptors it could mediate drug reward and gratification. This implies that LEK-8829 could also attenuate the relapse of psychostimulant drug-addiction, while not being addictive by itself. We conclude that agents with LEK-8829-like dual actions toward dopamine receptors, may represent a new and potent drug class for the treatment parkinsonism, schizophrenia and drug-addiction.
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	Veterinarska fakulteta; Slovenian veterinary research; 2010; Letn. 47, št. 4; str. 175-180; Impact Factor: 0.290; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.937; WoS: ZC; Avtorji / Authors: Živin Marko	
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
3. COBISS ID	30574041	Vir: COBISS.SI
	Posmrtna 3-D kartografija in kvantifikacija bolezenskih odlag tau in	

	Naslov	SLO	amiloida beta
		ANG	Postmortem 3-D brain hemisphere cortical tau and amyloid- pathology mapping and quantification as a validation method of neuropathology imaging
	Opis	SLO	Objava poročila o primerjavi zaživiljenjskega pozitronsko emisijsko tomografskega slikanja možganov bolnika z demenco z Levijevimi telesci s [18F]FDDNP PET s prostorsko razporeditvijo bolezenskih beljakovinskih odlag, določeno v možganih po bolnikovi smrti. Razporeditev amiloida beta in bolezenskih odlag tau je korelirala s signalom [18F]FDDNP. Raziskava je odprla vpogled v uporabnost zaživiljenjskega slikanja bolezenskih beljakovinskih odlag tau in amiloida beta v možganih s [18F]FDDNP. Obenem ponuja vzor za preverbo uporabnosti drugih diagnostično zanimivih sledilcev.
		ANG	This work is aimed at correlating pre-mortem [18F]FDDNP positron emission tomography (PET) scan results in a patient with dementia with Lewy bodies (DLB), with cortical neuropathology distribution determined postmortem in three physical dimensions in whole brain coronal sections. Analysis of total amyloid- (A) distribution in frontal cortex and posterior cingulate gyrus confirmed its statistically significant correlation with cortical [18F]FDDNP PET binding values (distribution volume ratios, DVR) ( $p < 0.001$ , $R = 0.97$ , $R^2 = 0.94$ ). Neurofibrillary tangle (NFT) distribution correlated significantly with cortical [18F]FDDNP PET DVR in the temporal lobe ( $p < 0.001$ , $R = 0.87$ , $R^2 = 0.76$ ). Linear combination of A and NFT densities was highly predictive of [18F]FDDNP PET DVR through all analyzed regions of interest ( $p < 0.0001$ , $R = 0.92$ , $R^2 = 0.85$ ), and both densities contributed significantly to the model. Lewy bodies were present at a much lower level than either A or NFTs and did not significantly contribute to the in vivo signal. [18F]FDG PET scan results in this patient were consistent with the distinctive DLB pattern of hypometabolism. This work offers a mapping brain model applicable to all imaging probes for verification of imaging results with A and/or tau neuropathology brain distribution using immunohistochemistry, fluorescence microscopy, and autoradiography.
	Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	IOS Press; Journal of Alzheimer's disease; 2013; Vol. 36, no. 2; str. 261-274; Impact Factor: 3.612; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.675; A': 1; WoS: RU; Avtorji / Authors: Šmid Lojze, Kepe Vladimir, Vinters Harry V., Bresjanac Mara	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	30372825	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sočasen prikaz različnih oblik težkih verig miozina na isti rezini skeletne mišice
		ANG	Simultaneous visualization of myosin heavy chain isoforms in single muscle sections
	Opis	SLO	Razvili smo imunohistokemijsko metodo za sočasen prikaz različnih oblik težkih verig miozina na isti rezini skeletne mišice. Metoda omogoča ločevanje med osmimi oblikami težkih verig miozina na isti rezini. Dodatna prednost metode je, da se lahko združuje z metodami barvanja kapilarne mreže in nam tako omogoča prikaz povezave med prekrvljenostjo mišičnih vlaken in njihovo presnovno aktivnostjo.
			We developed a staining protocol that enables simultaneous visualization of myosin heavy chain (MHC) pure and hybrid muscle fiber types in rat skeletal muscle. Up to eight different muscle fiber types can be visualized in

		ANG	a single section of the rat extensor digitorum longus muscle, w hich contains all four adult MHC isoforms and show s plasticity during the denervationreinnervation process. Triple immunofluorescent staining of MHC1, MHC2a and MHC2b w ith primary antibodies BAD5 (isotype IgG2b), SC71 (isotype IgG1) and BFF3 (isotype IgM) and w ith three fluorophorelabeled isotypespecific secondary antibodies displays different muscle fiber types in a merged image of red, green and blue channels, each in its ow n color. Immunoperoxidase staining w ith primary antibody 6H1 directed against MHC2x can be additionally applied on the same tissue section to facilitate the identification of muscle fibers containing MHC2x. Triple staining can also be used in combination w ith other staining procedureds to derive more information about the number of capillaries or the oxidative potential of muscle fiber types. Simultaneous visualization of multiple fiber types in a single merged image enables economical use of muscle samples and provides simple and rapid identification of all fiber types that are present in rat limb muscles.
	Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	Karger; Cells tissues organs; 2013; Vol. 197, iss. 4; str. 312-321; Impact Factor: 2.138;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.119; WoS: AY, DR, HY; Avtorji / Authors: Ribarič Samo, Čebašek Vita	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	29971417	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razlike v jakosti sklopitve možganskih valov med plitvo in globoko anestezijo
		ANG	Fluctuations and interactions between brain waves during deep and shallow anesthesia
	Opis	SLO	Na modelu podgane smo ocenili razlike v jakosti sklopitve možganskih valov med plitvo in globoko anestezijo. Ugotovili smo, da obstajajo statistično pomembne razlike v jakosti sklopitve možganskih valov med plitvo in globoko anestezijo, ki so tudi neodvisne od uporabe vrste splošnega anestetika. Rezultati raziskave so pomembni za razvoj novih merilnih metod za oceno globine nezavesti med splošno anestezijo na ljudeh in za razvoj biomarkerjev, ki bi zaznali funkcionalne spremembe delovanja možganov pri kroničnih nevrodegenerativnih boleznih kot so na primer parkinsonova bolezen in Alzheimerjeva bolezen.
		ANG	Using gold plated electrodes, inserted into the rat's head above the dura of the left and right parietal cortex, we recorded EEG during deep and shallow anesthesia with either pentobarbital (PB) or ketamine-xylazine (KX). The fluctuations in time series were then analyzed using wavelet transforms and the spectral power was determined within 7 frequency intervals (slow wave 2, S2, 0.0067-0.0167 Hz; slow wave 1, S1, 0.02-0.19 Hz; delta, 0.2-3.9 Hz; theta, 4-7.9 Hz; alpha, 8-12.9 Hz; beta, 13-24.9 Hz and gamma, 25-34.9 Hz). In addition, the coupling strengths between individual oscillatory components during deep and shallow anesthesia were evaluated for both anesthetics. We show specific changes for both anesthetics indicating that during deep anesthesia PB reduces high and low frequency activity (0.2-35 Hz) and enhances coupling especially between delta, theta and alpha waves, while KX reduces low frequency activity (0.005 to 0.2 Hz) and enhances coupling between frequency waves alpha, beta and gamma. Our results, using two anesthetics known to block different ion channels, provide an insight into brain dynamics and could have wide implications in creating biomarkers for detecting various neurophysiological modifications, such as in Alzheimer and Parkinson's disease or autism spectrum disorder, as well as in providing more realistic models of brain dynamics.
	Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih

	metod/postopkov
Objavljeno v	World Scientific; Fluctuation and noise letters; 2012; Vol. 11, no. 1; str. 1240018-1-1240018-12; Impact Factor: 0.889; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.185; WoS: PO, UB; Avtorji / Authors: Musizza Bojan, Bajrović Fajko, Petrovčič Janko, Stefanovska Aneta, Ribarič Samo
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>7</sup>

M. Živin

KRISCH, Igor, ŽIVIN, Marko, MILIVOJEVIČ, Nataša, RUČMAN, Rudolf, BOLE-VUNDUK, Breda, URLEB, Uroš. Zdravljenje odvisnosti s psihostimulansi : patent : US 7632843 (B2), 2009-12-15. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2009. 39 str., ilustr. [COBISS.SI-ID 1960305].

Ta izum pripada področju farmacevtske industrije in se nanaša na nove metode za zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti od kokaina, s terapevtsko učinkovito dozo proste baze 9,10- didehydro-N-methyl-N-(2-propyl-nyl)-6-methyl-8β-aminomethylergo-lina ali v obliki farmacevtsko ustrezne soli, zlasti bimaleatne soli, kot tudi s farmacevtskimi pripravki, ki vsebujejo navedeno spojino. V literaturi je spojina znana tudi pod oznako LEK-8829.

Podrobneje, ta izum se nanaša na novo metodo zdravljenja za zmanjšanje simptomov odtegnitvenega sindroma pri kokainski odvisnosti, za zmanjšanje hlepenja po kokainu in za preprečevanje recidiva odvisnosti od kokaina in uporabi navedene aktivne snovi za pripravo farmacevtskih pripravkov za zdravljenje odvisnosti od kokaina.

Poleg zdravljenja zasvojenosti s kokainom, se ta izum nanaša tudi metode za zdravljenje odvisnosti z amfetaminom, metamfetaminom, dextroamfetaminom, 3,4-metilenedioksimetamfetaminom in pemolinom ali soli le-teh.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

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

SLO

#### 1. Raziskave centralnega živčevja

Izsledki načrtovanih raziskav bodo prispevali k boljšemu razumevanju mehanizmov okvar in bolezni živčevja (prionske bolezni, taupatije, sekundarna okvara parenhima po travmi, kapi), k razvoju novih diagnostičnih postopkov (npr. FDDNP, kurkumin, protitelesa) in novih terapevtskih možnosti (npr. kurkumin, protitelesa, eritropoetin). Odkritje vsakega intrinzičnega dejavnika v tumorskih celicah, ki pomembno vpliva na biološko vedenje tumorja in je obenem potencialna tarča za terapijo, je pomemben prispevek k razvoju medicine. Naše raziskave bodo odkrile nove patofiziološke mehanizme sinaptične plastičnosti z modeliranjem nevrodegenerativnih in nevroregenerativnih procesov ter pri farmakoterapiji parkinsonizma in zasvojenosti z drogami. Tako bi lahko spoznali nove tarčne molekule za zdravljenje parkinsonizma, ekscitotoksične poškodbe možganov in zasvojenosti z drogami. Razvili bomo metodo LA-ICPMS za kvantifikacijo in vizualizacijo elementov v tkivnih rezinah ter za kvantifikacijo emulzijskih avtoradiogramov.

Raziskave novih metod za določanje globine anestezije zadevajo spoznavanje povezav med globino anestezije in sinhronizacijo aktivnosti možganov, respiratornega sistema in srčnožilnega sistema. To znanje bo omogočilo boljše določanje globine anestezije pri človeku, kar je pomembno za uspešno izvedbo operacije brez bolečin za bolnika.

#### 2. Raziskave perifernega živčevja

Rezultati načrtovanih temeljnih raziskav na modelu živčne anastomoze konec s stranjo bodo razjasnili način izražanja aksonov iz donorskega živca in njihovega vraščanja v recipientni živec. Poleg tega bodo prispevali k razumevanju plastičnosti perifernega živčevja po poškodbi. Analogna računalniška simulacija omogoča preverjanje hipotez o delovanju avtonomnega živčnega sistema na srce in obtočila pri človeku, katerih ni mogoče preveriti s klasičnimi poskusi

zaradi njihove prezahtevnosti ali etičnih ovir. Razvoj in uporaba analognih računalniških simulacij v biomedicini je še posebej pomembna zaradi omejevanja poskusov na živalih, ker zmanjša potrebo po uporabi živih bitij za poskuse v biomedicini, kjer je to mogoče.

### 3. Raziskave skeletne mišice

Raziskave plastičnosti mišičnih vlaken, ki je odsev živčno-mišičnih interakcij, potekajo v svetu na različnih modelnih beljakovinah: kontraktilnih beljakovinah, beljakovinah kalcijevega prometa v celici in metaboličnih poti. Naše raziskave dodajajo temu spektru novo dimenzijo: plastičnost elementov živčnomišičnega prenosa vzbujenja kot sta acetilholinesteraza in kolagen Q. Cilj je spoznati, kako se izražanje bistvene funkcionalne beljakovine živčnomišičnega stika, acetilholinesteraze, prilagaja rabi te sinapse.

Rezultati raziskav odložene reinervacije mišic bodo odgovorili na pomembno vprašanje, kakšna je reverzibilnost sprememb v mišicah med prehodno denervacijo glede na čas do reinervacije.

ANG

### 1. Central nervous system research

The proposed research contributes toward improved understanding of mechanisms involved in nervous system injury and disease (e.g., prion diseases, tauopathies, secondary injury following trauma or stroke...), toward development of new diagnostic procedures (e.g., FDDNP, curcumin, specific antibodies) and toward new therapeutic approaches (e.g., curcumin, specific antibodies, erythropoietin...). Discovery of an intrinsic factor, with a considerable influence on the biological behaviour of CNS tumors, that could be a potential therapeutic target is of great importance for science. Our research will identify new basic pathophysiological mechanisms involved in synaptic plasticity using models of neurodegeneration, neuroregeneration and in pharmacotherapy of neurodegeneration, adverse symptoms of antiparkinsonic treatment and the development and relapse of drug-addiction. This will enable the identification of novel molecular target for the treatment of parkinsonism, excitotoxic brain injury and drug-addiction. We will develop LA-ICPMS for quantification and visualization of elemental content in brain slices and for quantification of emulsion autoradiography. By identifying couplings between respiratory, cardiac and cortical oscillations during anesthesia we will be able to determine the level of general anesthesia in human and to reduce the incidence of awareness among patients undergoing surgery.

### 2. Peripheral nervous system research

The planned research on the model of end-to-side nerve coaptation will explain the nature of the outgrowth of axons from the donor nerve and their ingrowth into the recipient nerve. It will also contribute to the understanding of plasticity of the peripheral nervous system after injury. Analogue computer simulations can guide the development of experimental hypotheses and can considerably decrease animal experimentation. In addition, some experiments that cannot be performed in animal or human can be readily performed as a simulation.

### 3. Muscle research

Investigations of muscle fiber plasticity, which reflects nerve-muscle interactions, involve different model muscle proteins: contractile proteins, calcium transport proteins and metabolic enzymes. Our investigations add a new dimension to this spectrum: plasticity of the components of the neuromuscular transmission like acetylcholinesterase and collagen Q. We perform original basic research on the international level, to reveal the synaptic plasticity of muscle, i.e. how the expression of essential components of the neuromuscular junction adapts to the use of this synapse. The results of our study on delayed muscle reinnervation will contribute to a better understanding of the reversibility of denervation changes in fast and slow skeletal muscles.

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

SLO

### 1. Pomen za trajnostni družbeno-ekonomski in kulturni razvoj

Načrtovane raziskave izvajamo v sodelovanju z odličnimi laboratoriji v Sloveniji in tujini, skozi te naveze pa razvijamo domačo raziskovalno infrastrukturo in prispevamo k prenosu znanja in usposabljanju novih rodov slovenskih raziskovalcev. Raziskave so pomembne za razvoj visokega šolstva in zdravstva. So temelj podiplomskega doktorskega študija in vzgoje mladih

raziskovalcev, vrhunskih specialistov medicinskih strok in visokošolskega medicinskega učiteljskega kadra. Za zdravstvo so pomembni aplikativni vidiki naših raziskav na področjih poškodbe perifernih živcev, nevrodegenerativnih bolezni, bolezni odvisnosti, prionskih bolezni. Delo v programski skupini omogoča učenje in uvajanje visoko-tehnoloških raziskovalnih metod prek izmenjave doktorskih in podoktorskih študentov in raziskovalcev s področja biomedicine.

#### 2. Pomen za tehnološki razvoj

Razvijamo nove potencialno uporabne zdravilne učinkovine in zdravilne metode, diagnostične reagente, diagnostične metode za različne živčne bolezni. Analogna računalniška simulacija fizioloških in patofizioloških stanj srca in ožilja omogoča preverjanje delovanja zdravil, ki delujejo na srce in ožilje in tudi prikaz posledic patofizioloških stanj na delovanje srca in ožilja. Rezultati raziskave o določanju globine anestezije bodo pripomogli k razvoju novih protokolov za oceno globine anestezije pri človeku in tako zmanjšali verjetnost, da se bolnik prebudi med operativnim posegom.

#### 3. Pomen za utrjevanje nacionalne identitete in ohranjanje bogastva naravne in kulturne dediščine

S kvalitetnimi, mednarodno odmevnimi raziskavami, prispevamo k prepoznavnosti Slovenije v svetu.

ANG

#### 1. Sustainable socio-economical and cultural development

Collaborations with excellent laboratories in Slovenia and abroad, within the framework of the proposed research, contributes toward the progress of graduate and postgraduate medical education and public health system, research infrastructural development, knowledge transfer and education of future researchers in Slovenia. It represents the basis for doctoral study and education of young medical scientists, medical specialists and university teachers in the field of medicine. Some applied aspects of our research may become important for the development of future treatments of peripheral motor nerve injuries, neurodegenerative diseases, drug dependence and prion diseases. The proposed research also contributes towards the dissemination of high-tech neurobiological methods by the exchange of doctoral and postdoctoral students and researchers in the field of biomedicine, thus creating opportunities for international scientific collaboration and transfer of foreign know-how.

#### 2. Technological development

We helped to develop some potentially useful new therapeutic substances, as well as diagnostic reagents and procedures for different neural disorders. Analogue computer simulation of physiological and pathophysiological conditions of the heart and blood vessels enables the testing of cardiovascular drugs and also predicts the consequences of different physiological and pathophysiological states on the cardiovascular system thus facilitating treatment. Our research paves the way towards the long-term objective of a reliable device for measurement of depth of anesthesia which, if realised, would have widespread applications in Slovenia and world-wide.

#### 3. National identity and indirect importance for society

With internationally recognized research work and international connections and cooperation we contribute to the positive image of Slovenia abroad.

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

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

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	1
bolonjski program - II. stopnja	3
univerzitetni (stari) program	1

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
33100	Larisa Tratnjek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
36541	Alojz Šmid	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25432	Nina Mohorko	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Michael Korbinian Kecht	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27569	Tilen Žele	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Mehdi M Saghafi	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24908	Matjaž Sever	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Andrej Bartolić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25483	Nejc Jelen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27571	Robert Pal	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij

**Dr.** - Doktorat znanosti

**MR** - mladi raziskovalec

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
25432	Nina Mohorko	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
27571	Robert Pal	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
36541	Alojz Šmid	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
27569	Tilen Žele	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
25483	Nejc Jelen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

**A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi

**B** - gospodarstvo

**C** - javna uprava

**D** - družbene dejavnosti

**E** - tujina

**F** - drugo

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

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
24908	Matjaž Sever	A - raziskovalec/strokovnjak	12	
0	Andrej Bartolić	A - raziskovalec/strokovnjak	12	
0	Michael Korbinian Kecht	C - študent – doktorand	12	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

**A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja

**B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine

**C** - študent – doktorand iz tujine



D - podoktorand iz tujine

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

SLO

**M. Živin:** 2004-2010 projekti v okviru EC-COST B10 in B30.

**S. Ribarič**

-BI-CZ/09-10-010 bilateralni mednarodni projekt s Češko republiko, naslov: Vloga distalnega krna pri izražanju oblik težke verige miozina in spremembah kapilarne mreže v denervirani hitri in počasni mišici; vodja projekta Samo Ribarič.

-v letu 2009 contractor na EU FP6 projektu št. 517133 BRACCIA (Brain, respiration and cardiac causalities in anesthesia).

**M. Živin**

1. Bilateralno sodelovanje s Prof. dr. Ronald E See-jem, Medical University of South Carolina, ZDA;

2. neformalna sodelovanja:

-s prof. dr. Lipa-Čičin Šajn Institut Rudjer Bošković, Zagreb, Hrvaška (1 objava s soavtorstvom v mednarodni reviji)

-s dr. Pavlom Andjusom Univerza v Beogradu, , University of Belgrade, Department of Physiology and Biochemistry, Serbia, Neuroscience, Biophysics, Physics and Biology (sodelovanje na področju vizualizacije kovinskih ionov pri modelnih podganah za ALS)

-s prof. dr. Jernejem Uletom MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Anglija, UCL Institute of Neurology Department of Molecular Neuroscience, Anglija (1 objava s soavtorstvom v mednarodni reviji)

-s prof. dr. Reinhardom Schliebsom (Univerza v Leipzigu, Nemčija) (2 objavi s soavtorstvom v mednarodni reviji).

**M. Bresjanac**

1. Neformalna sodelovanja

Sodeluje s tujimi partnerji (npr. skupina dr. Jorge R. Barria z UCLA, Los Angeles, CA, ZDA, ter dr. Gabor Kovacs, z Medicinske Univerze na Dunaju), s katerimi ostajamo v tvorni navezi.

**J. Rozman**

-2011. Dr. Janez Rozman je bil izbran za ocenjevalca raziskovalnih projektov Ministstva za znanost Črne Gore (Ministarstvo nauke Crne Gore). Ocenil je en projekt.

-2012. Dr. Janez Rozman je bil izbran za ocenjevalca Eurostars projektov pri Eureki (Appointment Letter reference number: Eurostars Programme Cut-Off 9/110). Ocenil je en projekt.

-2013. Dr. Janez Rozman je bil izbran za ocenjevalca Eurostars projektov pri Eureki (Appointment Letter reference number: 10/7069/1-03/05/2013). Ocenil je dva projekta.

Dr. Janez Rozman je bil s strani The National Centre for Research and Development /Narodowe Centrum Badań Rozwoju 47a Nowogrodzka St., 00-695 Warsaw, Poland, izbran za ocenjevalca projektov v okviru Polish-Norwegian Research Programme. Ocenil je dva projekta.

Dr. Janez Rozman je bil s strani Evropske komisije izbran za ocenjevalca potekajočega projekta. Ocenil je en projekt (Appointment Letter reference number: AL00126831).

-2014. Dr. Janez Rozman je bil s strani Evropske komisije izbran za ocenjevalca potekajočega projekta. Ocenil je en projekt (EXPERT CONTRACT CONTRACT NUMBER - CT-EX2002B012305-111).

Dr. Janez Rozman je bil izbran za ocenjevalca Eurostars projektov pri Eureki (Appointment Letter reference number: 7069-11-411). Ocenil je en projekt.

Dr. Janez Rozman je bil s strani The National Centre for Research and Development /Narodowe Centrum Badań Rozwoju 47a Nowogrodzka St., 00-695 Warsaw, Poland, izbran za ocenjevalca projektov v okviru Polish-Norwegian Research Programme. Ocenil je dva projekta.

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

SLO

##### **M. Bresjanac**

Projekti SiNAPSE, Slovenskega društva za nevroznanost, društva v javnem interesu na področju znanstveno-raziskovalne dejavnosti:

- Teden možganov (vsako leto 3. teden v marcu)
- akcija Za možgane (zamozgane.si) z Manifestom za možgane in zbiranjem podpisov za proglasitev nacionalnega Dneva možganov
- Tri bienalne SiNAPSINE nevroznanstvene konference (SNC'09 (<http://www.sinapsa.org/SNC09/>), SNC'11 - izbrana za FENS Featured Regional Meeting (<http://www.sinapsa.org/SNC11/>); in SNC'13 (<http://www.sinapsa.org/SNC13/>))

##### **M. Živin**

KRISCH, Igor, ŽIVIN, Marko, MILIVOJEVIČ, Nataša, RUČMAN, Rudolf, BOLE-VUNDUK, Breda, URLĚB, Uroš. Zdravljenje odvisnosti s psihostimulansi : patent : US 7632843 (B2), 2009-12-15. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2009. 39 str., ilustr. [COBISS.SI-ID 1960305] Ta izum pripada področju farmacevtske industrije in se nanaša na nove metode za zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov, zlasti od kokaina, s terapevtsko učinkovito dozo proste baze 9,10-didehydro-N-methyl-N-(2-propyl-nyl-6-methyl-8β-aminomethylergo-lina ali v obliki farmacevtsko ustrezne soli, zlasti bimaleatne soli, kot tudi s farmacevtskimi pripravki, ki vsebujejo navedeno spojino. V literaturi je spojina znana tudi pod oznako LEK-8829.

**J. Rozman**, je opravil naslednje storitve:

##### **2009**

- Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta: razvoj in izdelava opreme za elektrofiziološki laboratorij;
- Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta: popravila senzorjev sile;
- Hidria inštitut za materiale in tehnologije: zunanje storitve za razvoj mladega raziskovalca.
- Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta: priprava merilne opreme za biomehanske meritve.
- Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta: razvoj izdelava in popravila senzorja za merjenje sile griza;
- Univerzitetni klinični center Ljubljana: razvoj in izdelava elektrod za maksilofacialno kirurgijo.
- Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta: razvoj in izdelava opreme za elektrofiziološki laboratorij;

##### **2010**

- Univerza v Ljubljani, Fakulteta za sport: izdelava objemke za fiksacijo noge. Izdelava stimulacijske elektrode;
- Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za maksilofacialno in oralno kirurgijo: razvoj in izdelava kirurških elektrod;
- Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Institut za fiziologijo: izdelava tečajev.
- Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta: nadgradnja sistema zakontraksije. Nadgradnja izolirane omara, mizica za fiksacijo preparatov in Stikalna enota;
- HIDRIA INŠTITUT ZA MATERIALE IN TEHNOLOGIJE d.o.o.: zunanje storitve za razvoj MR; priprava merilne celice za merjenje temperature na nožu orodja med preciznim tiskanjem.

##### **2011-2014**

Razvoj in izdelava senzorjev za naročnike Univerza v Ljubljani; Letrika dd, Šempeter, Nova Gorica; in TMG-BMC ltd. Ljubljana

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

SLO

Ugotovitev, da je za vraščanje senzoričnih aksonov v živčno anastomozo konec s stranjo pogoj poškodba ovojnice donorskega živca in da obseg vraščanja senzoričnih aksonov v takšno anastomozo ni odvisen od stopnje poškodbe ovojnice donorskega živca je pomembna pri uvajanju te metode oskrbe poškodbe perifernih živcev v kliničnih razmerah, torej v praksi

Računalniško podprta diagnoza vrste tremorja lahko skrajša čas potreben za postavitve pravilne diagnoze in omogoči hitrejši začetek zdravljenja.

Rezultati študija simulacije in učinkov različnih mehanskih delovanj na periferne živce, je moč uporabiti pri nadaljnjem razvoju živčnih protez.

Rezultate meritev prehodni značaj na prehodu med platinasto stimulacijsko elektrodo in delom izoliranega levega vratnega prašičjega živca vagusa med dovajanjem stimulacijski impulzov na izbrana mesta vzdolž živca vagusa je moč uporabiti pri nadaljnjem razvoju živčnih protez.

Rezultate stimulacije vagusa s kombinacijo kvazitrapeznih katodnih in pravokotnih anodnih tokovnih impulzov je moč uporabiti pri nadaljnjem razvoju živčnih protez.

Analiza ujemanja prostorske razporeditve bolezenskih odlag beljakovin amiloid beta in tau v posmrtnih vzorcih možganskega tkiva s signalom [18F]FDDNP PET iz istih možganov posnetih za življenje istih bolnikov potrjuje uporabnost metode [18F]FDDNP PET za prepoznavo konformacijske nevropatologije in obenem ponuja model za preverbo uporabnosti konkurenčnih sledilcev, ki tekmujejo s FDDNP.

Preprečevanje zastrupitve z ireverzibilnimi inhibitorji acetilholinesteraze insekticidi, bojni strupi) z reverzibilnim inhibitorjem acetilholinesteraze galantaminom, ki je zdravilo v klinični uporabi.

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

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

### 17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>

#### 17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Taupatije so nevrodegenerativne bolezni sporadičnega ali genetskega izvora, pri katerih pride do prekomerne fosforilacije, napačnega zvijanja, polimerizacije ter odlaganja beljakovine tau v raznolikih znotrajceličnih vključkov. Poročilo podrobno predstavlja doslej neznan nevropatologijo pri bolezni zaradi mutaciji P364S na primeru dveh sester. Posmrtna analiza je pokazala prisotnost edinstvenih, še neopisanih vključkov fibrilarne beljakovine tau. Zaradi značilne sestave, kjer se sredica in periferija razlikujejo po ultrastrukturi vlaken, smo nove vključke poimenovali "sestavljene neurofibrilarne tau-vključke" (angl. composite neurofibrillary tau inclusions, CNTI). Histokemijske značilnosti in ultrastruktura sredice in periferije CNTI nakazujejo možnost, da je pri naših primerih taupatije z mutacijo P364S, fibrilacija hiperfosforiliranega tau potekala na dva načina ali v dveh fazah, kar je dalo vključke z različno organizacijo in antigenski lastnostmi sredice in periferije.

## 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Razvit in preizkušen je bil model selektivne stimulacije vlaken živca vagusa glede na tip vlaken in dejansko strukturo izoliranega levega živca vagusa prašiča. V ta namen je bila izdelana spiralna objemka, ki je vsebovala matriko devetindevetdesetih elektrod. Za stimulacijo vagusa so bili uporabljeni kvazitrapezni stimulacijski impulzi dovedeni na živec preko skupine treh elektrod (trojček). Tako trojček kot stimulacijski impulz sta bila načrtovana tako, da sta omogočala prednostno stimulacijo B-vlaklen, čim manjšo stimulacijo A-vlaklen in izpustitev stimulacije C-vlaklen. Pri določitvi nabora vlaken, ki najbolj prispevajo k živčnemu odgovoru na selektivno stimulacijo, je bila upoštevana porazdelitev prevodnih hitrosti v živcu. Izdelana objemka je med zajemanjem živčnega odgovora zagotovila zadovoljivo razločitev med snopi.

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni;
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

**Podpisi:**

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

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Univerza v Ljubljani, Medicinska  
fakulteta

Samo Ribarič

**ŽIG**

Kraj in datum:

Ljubljana

6.3.2015

**Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/139**

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

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

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

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

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

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

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

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot prilonko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b

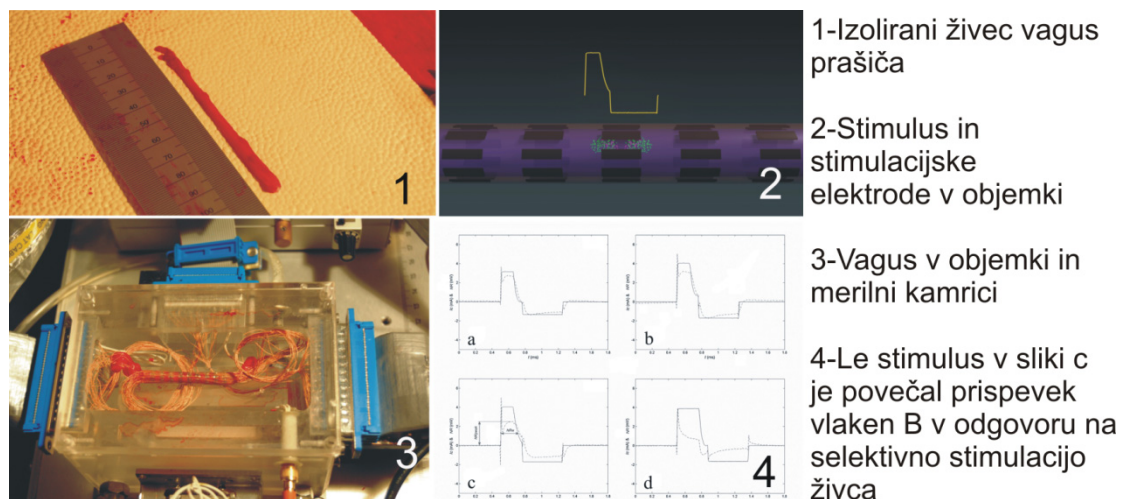
11-90-CA-B8-CB-F2-BD-5E-95-CE-7D-EE-EC-22-21-D5-CD-8C-52-1D

## **Priloga 1**

**VEDA: Medicina**

**Področje: 3.03 Nevrobiologija**

**Dosežek :** Model selektivne stimulacije vlaken živca vagusa, Vir: Scientific World Journal. 2014 Feb 6;2014:310283. doi: 10.1155/2014/310283; PubMed PMID: 24683328;



Razvit in preizkušen je bil model selektivne stimulacije vlaken živca vagusa glede na tip vlaken in dejansko strukturo izoliranega levega živca vagusa prašiča. V ta namen je bila izdelana spiralna objemka, ki je vsebovala matriko devetindevetdesetih elektrod. Za stimulacijo vagusa so bili uporabljeni kvazitrapezni stimulacijski impulzi dovedeni na živec preko skupine treh elektrod (trojček). Tako trojček kot stimulacijski impulz sta bila načrtovana tako, da sta omogočala prednostno stimulacijo B-vlaknen, čim manjšo stimulacijo A-vlaknen in izpustitev stimulacije C-vlaknen. Pri določitvi nabora vlaken, ki najbolj prispevajo k živčnemu odgovoru na selektivno stimulacijo, je bila upoštevana porazdelitev prevodnih hitrosti v živcu. Eksperimentalni preizkus je pokazal na obstoj določenih parametrov stimulacijskega impulza pri katerih je prispevek A-vlaknen k živčnemu odgovoru rahlo zmanjšan in prispevek B-vlaknen rahlo povečan. Izdelana objemka je med zajemanjem živčnega odgovora zagotovila zadovoljivo razločitev med snopi.

**Razviti model in njegova potencialno uspešna nadgradnja na osnovi nadaljnjih testiranj, bo znatno izboljšala učinkovitost živčnih protez za stimulacijo živčnih poti po katerih živec vagus oskrbuje ganglijski živčni splet na pljučnih venah srca. Tako bi bilo mogoče modulirati odgovor pljučnih ven in reducirati pojav atrijske fibrilacije pri človeku.**

## **Priloga 2**

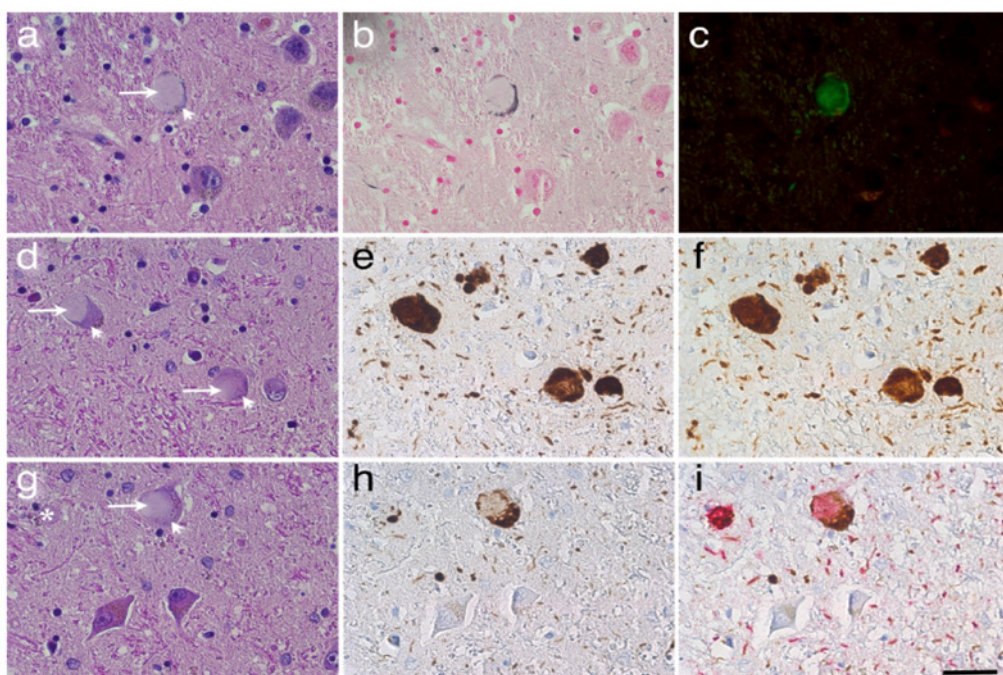


**VEDA:** Medicina

**Področje:** 3.03 Nevrobiologija

•**Dosežek:** Mutacija beljakovine tau P364S pri dveh sestrah: klinični potek in nevropatologija s poudarkom na novi obliki sestavljenih vključkov tau.

**Vir:** Acta Neuropathol. 2014 Jul; 128(1): 155-7. doi: 10.1007/s00401-014-1293-z. Epub 2014 May 13. PubMed PMID: 24821615.



Sestavljeni vključki tau (CNTI) v talamusih obeh sester. **a, d, g:** HE barvanje razkrije blede eozinofilno sredico (puščice) in bazofilno obrobo (majhne puščice); **b:** srebrenje po Gallyasu označi obrobo; **c:** imunofluorescenca z AT8 označi ves CNTI z blagim naraščanjem označevanja iz sredice k obrobi; **e:** imunohistokemija (IHK) na 3r-izoobliko tau poudarjeno označi obrobo (**e**). Pri dvojni IHK se 4r-tau komaj označi (**f**) predvsem v obrobi CNTI, 3r-tau pa se nahaja v obrobi (rjavo v **h**) in sredici CNTI (rdeče v **i**). Senca pentlje v **g** (zvezdica) razkrije pikčasto označevanje s protitelesom na 4r-tau (**h**) in razpršen signal 3r-tau (**i**). Slike **a-c, d-f** ter **g-i** prikazujejo iste rezine možganov, označene z različnimi zaporednimi postopki. Merilo (20  $\mu$ m) velja za vse slike.

**Opis dosežka.** Taupatije so nevrodegenerativne bolezni sporadičnega ali genetskega izvora, pri katerih pride do prekomerne fosforilacije, napačnega zvijanja, polimerizacije ter odlaganja beljakovine tau v raznolikih znotrajceličnih vključkov. Znanih je več kot 50 mutacij gena za tau. Nedavno je bil opisan klinični potek bolezni pri mutaciji gena za tau (P364S) v eksonu 12. Bolezen se je manifestirala kot frontotemporalna demenca s parkinsonizmom. Kljub prepoznani bolezni in vzročni mutaciji pri tem primeru poročilo ni vsebovalo opisa pridružene nevropatologije. Poročilo podrobno predstavlja doslej neznano nevropatologijo pri bolezni zaradi mutaciji P364S na primeru dveh sester. Posmrtna analiza je pokazala prisotnost edinstvenih, še neopisanih vključkov fibrilarne beljakovine tau. Zaradi značilne sestave, kjer se sredica in periferija razlikujejo po ultrastrukturi vlaken, smo nove vključke poimenovali "sestavljene neurofibrilarne tau-vključke" (angl. composite neurofibrillary tau inclusions, CNTI). Histokemijske značilnosti in ultrastruktura sredice in periferije CNTI nakazujejo možnost, da je pri naših primerih taupatije z mutacijo P364S, fibrilacija hiperfosforiliranega tau potekala na dva načina ali v dveh fazah, kar je dalo vključke z različno organizacijo in antigenski lastnostmi sredice in periferije.

**Pomen dosežka.** Raziskava doprinese k razumevanju poteka fibrilacija hiperfosforiliranega tau pri taupatijah.