

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/536

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0067
Naslov programa	Farmakologija in farmakogenomika
Vodja programa	8095 Mojca Kržan
Obseg raziskovalnih ur	18.700
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Raziskava 1: **Farmakološke študije histamina v ČŽS:** Histamin ima v OŽS pomembno vlogo imunomodulatorja. V raziskavi smo proučevali interakcije med histaminom in citokinom IL-6 na sproščanje živčnega rastnega dejavnika iz astrocitov možganske skorje v primarni kulturi. Ugotovili smo naslednje:

1. histamin močno stimulira sproščanje NGF iz astrocitov, sproženo z IL-6. Sinergistični učinek histamina in IL-6 je izražen samo po preinkubaciji astrocitov s histaminom za 24 ur, ne pa pri hkratnem dodajanju histamina in IL-6 v inkubacijski medij.
2. Sinergistični učinek histamina in IL-6 na sproščanje NGF je posredovan preko aktivacije histaminskih receptorjev H1 ter aktivacije PKC in MAPK. V prenos signala je odvisna od Ca²⁺ odvisna izoforma PKC alfa, kar potrjuje pomen Ca²⁺ ionov pri prenosu signala.
3. Sinergistični učinek histamina in IL-6 na sproščanje NGF je verjetno posledica stimulacije sproščanja IL-6 pod vplivom histamina, saj so rezultati pokazali, da histamin močno povečuje sproščanje IL-6 iz astrocitov v primarni kulturi.
4. V raziskavi nismo ugotovili vpliva histamina na izražanje nekaterih podenot receptorja za IL-6, kar pa še ne izključuje vloge histamina na izražanje IL-6 receptorja.
5. Vpliv histamina na sproščanje IL-6 iz astrocitov v primarni kulture je prav tako posredovan preko aktivacije histaminskih receptorjev H1, od Ca²⁺ odvisne PKC alfa in MAPK. Predlog raziskave je v celoti realiziran.

Raziskava 2: **Ugotavljanje citotoksičnega vpliva na žile ter privzem in razgradnja histamina v primarni kulturi endotelijskih celic popkovne vene človeka.**

Prva naloga je bila vzpostavitev za človeka relevantnega modela. Zato smo v prvem delu raziskave vzpostavili primarno celično kulturo endotelijskih celic izoliranih iz **popkovne vene pri človeku (HUVEC)**. Povišane plazemske koncentracije histamina so povezane s patološkimi simptomi. Med nosečnostjo pa je za plod in mater škodljivo še manjše povišanje kot sicer. Zato je bil namen raziskati kakšne so strategije in kakšna je kapaciteta endotelijskih celic, da inaktivirajo histamin s privzemom v same celice. Ugotovili smo naslednje:

1. HUVEC privzamejo histamin in tako aktivno sodelujejo pri njegovi inaktivaciji. Privzem je odvisen od časa in od koncentracije histamina;
2. Ob prisotnosti seruma in diaminooksidaze je sposobnost privzema v HUVEC povišana;
3. Nekateri klinično relevantni antidepresivi lahko spremenijo kapaciteto HUVEC za privzem kardiotoksičnih koncentracij histamina. Amitriptilin poveča privzem, dezipramin ga zniža (najnižja učinkovita koncentracija je terapevtska), medtem ko citalopram nima učinka.
4. Ena od strategij privzema v HUVEC so verjetno organski kationski transporterji (OCT), ker je Decynium (OCT inhibitor) znižal privzem.
5. **V zadnem delu raziskave smo s pomočjo HUVEC ugotavljanje citotoksičnosti eksogenih snovi. V ta namen smo optimizirali MTS test in ugotavljanje citotoksičnosti melitina in čebeljega strupa.**

Raziskava 3. **Mehanizmi sproščanja histamina iz izoliranih mastocitov podgane:**

Mastociti so celice, ki imajo vlogo pri vnetju in alergijskih reakcijah. Po imunološki in neimunološki aktivaciji sproščajo mediatorje vključene v vnetne in imunološke procese. Pri naših raziskavah smo študirali mehanizme signalne transdukcije pri sproščanju histamina iz izoliranih mastocitov podgane po delovanju živčnega rastnega dejavnika (NGF) in bazičnega sproščevalca (spojine 48/80).

Raziskavo lahko razdelimo v tri dele: v prvem delu smo študirali mehanizme signalne transdukcije pri sproščanju histamina iz izoliranih mastocitov podgane po delovanju živčnega rastnega dejavnika (NGF); v drugem sklopu smo raziskovali vpliv zunajceličnih Na^+ in Ca^{2+} ionov na degranulacijo mastocitov po aktivaciji z NGF ali s spojino 48/80 ter v tretjem delu smo študirali učinek inhibitorja $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmenjevalca in Na^+/H^+ izmenjevalca na sproščanje histamina iz mastocitov. Znano je, da $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ izmenjevalec uravnava koncentracijo znotrajceličnih prostih Ca^{2+} ionov, Na^+/H^+ izmenjevalec pa celični pH. Oba dejavnika lahko aktivno vplivata na proces eksocitoze in degranulacije mastocitov.

Iz rezultatov je razvidno:

1. Pri degranulaciji mastocitov po vezavi NGF se aktivirajo encimi tirozin kinaza, fosfatidilinozitol-3-kinaza, fosfolipaza C in protein-kinaza C, medtem ko MAP-kinaze nimajo vloge pri degranulaciji;
2. Sproščanje histamina po aktivaciji z NGF je odvisno od koncentracije Na^+ in Ca^{2+} ionov v zunajceličnem mediju. Sproščanje histamina, ki ga povzroči spojina 48/80 pa ni odvisno od ekstracelularnih Ca^{2+} ionov.
3. Koncentracija zunajceličnih Na^+ in Ca^{2+} ionov uravnava delovanje $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ in Na^+/H^+ izmenjevalca v membrani mastocita.

Raziskava 4: **Vpliv psihoaktivnih snovi na histaminski sistem.**

Histamin je pomembna signalna molekula v večini tkiv sesalcev in njegovi učinki so vezani na mnoge funkcije. Pri raziskavah s področja farmakokinetike histamina smo preučevali učinke antidepresivov na farmakokinetiko tega amina in zastavljeni program v celoti realizirali. Ker imata pri sesalcih encima diaminooksidaza (DAO) in histamin-N-metiltransferaza (HNMT) pomembno vlogo pri inaktivaciji sproščene ali vnešene histamina, smo v sodelovanju z raziskovalno skupino iz Innsbrucka določili aktivnost in ekspresijo obeh encimov v večini tkiv podgane in morskega prašička. Nato smo raziskovali učinke zdravil - antidepresivov na aktivnosti DAO in HNMT. Kot model smo uporabili podgano in morskega prašička. Ugotovili smo, da:

1. Amitriptilin vpliva na kinetiko histamina na več ravneh: vpliva na izločanje DAO v plazmo po stimulaciji s heparinom; v *in vitro* pogojih zmanjša s heparinom povzročeno sproščanje DAO iz tkiv; v večini tkiv izzove značilno povečanje izražanja mRNA DAO in HNMT.
2. Amitriptilin in sertralin pri obeh vrstah *in vitro* povečata ali zmanjšata aktivnost obeh glavnih encimov za biotransformacijo histamina; učinek je odvisen od kemijskih lastnosti antidepresiva, njegove koncentracije in od živalske vrste.
3. V sodelovanju z raziskovalci z Medicinske univerze v Zabrzeu na Poljskem smo program razširili tudi na raziskave modulacije učinkov histamina na kardiovaskularni sistem z antidepresivi. Na živalskem modelu (podgani) smo ugotovili, da amitriptilin vpliva na regulatorne žilne mehanizme in zmanjša spremembe arterijskega pritiska po histaminu.

Raziskava 5: **Izražanje in farmakološke lastnosti serotoninskih receptorjev v osrednjem živčevju.**

Namen te raziskave je bil ugotoviti ali imajo celice, gojene v kulturi podobne lastnosti kot celice v tkivu. Merjena lastnost je bilo izražanje podtipov serotoninskih receptorjev v tkivu osrednjega živčevja in primarnih kulturah astrocitov iz istih regij (možganska skorja in mali možgani). Ugotovili smo naslednje:

1. Po pričakovanju največ različnih podtipov serotoninskih receptojev izraža možganska

skorja neonatalnih podgan (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 in 5-HT7 podtip receptorja)

2. V možganski skorji in malih možganov odraslih podgan se izraža manj podtipov serotoninskih receptorjev kot v istih regijah mladih podgan. Nekateri podtipi se izražajo le v neonatalnem obdobju (5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2B in 5-HT7).

3. Celične kulture astrocitov iz skorje neonatalnih in odraslih podgan izražajo manj podtipov serotoninskih receptorjev kot tkiva.

4. Gojenje astrocitov iz malih možganov v kulturi pa privede do izražanja podtipov serotoninskih receptorjev, ki jih v tkivu malih možganov ne odkrijemo z RT-PCR.

5. Izraženi receptorji so funkcionalno aktivni. Stimulacija astrocitnih kultur s serotoninom vodi do spremembe sekundarnega prenašalca cAMP.

6. Poleg mRNA smo imunohistokemično dokazali še prisotnost proteina 5-HT5A receptorja na astrocitih iz neonatalne možganske skorje.

Predlog je bil realiziran.

Raziskava 6. **Raziskave zdravil, ki regulirajo želodčno sekrecijo.**

Na izoliranem želodcu budre, ki je sicer dober model za študij antisekretornih snovi (te se največ uporabljajo prav zaradi delovanja na želodčno sekrecijo), kaže pa nekatere lastnosti (kinetika apliciranih snovi), ki omejujejo zanesljivost podatkov, dobljenih na njem. Že prej smo ugotovili, da tako Schildova kot Calderonejeva, metoda nista povsem primerni za določanje učinkovitosti antagonistov, v zadnjem letu pa smo uvedli modifikacije druge metode, ki so do neke mere popravile njene pomanjkljivosti in omogočile natančnejše določitve pA₂. Pri študiju delovanja antagonistov receptorjev H₂ smo se usmerili na dejstvo, da so številni med njimi inverzni agonisti, in izvedli preliminarne poskuse za študij inverznih agonistov na izoliranem delu želodca budre.

Raziskava 7. **Farmakološke modulacije poškodb žilja in srca.**

Za predlagane raziskave smo uporabili model ishemijsko-reperfuzijske poškodbe na izoliranem srcu podgane in na izolirani žili prašiča. Na obeh modelnih sistemih smo proučevali kardiovaskularno protektivno delovanje spolnih hormonov, ekstraktov rdečega vina in analogov tromboksana.

Ugotovili smo naslednje:

1. Rdeče vino brez alkohola značilno in bolj učinkovito kot nekatera zdravila povzroči vazodilatacijo e endotelinom-1 predhodno skrčenih žil. Ima podobno vazoprotektivno delovanje kot protitrombinska zdravila.

2. Predhodno subkronično dajanje spolnih hormonov podganam moškega in ženskega spola (moški testosteron in ženskam estradiol) ima za posledico manjšo ishemijsko-reperfuzijsko poškodbo na srcu, medtem ko neposredno dajanje estrodiola le delno zmanjša, neposredno dajanje testosterona pa sploh ne zmanjša ishemijsko-reperfuzijske poškodbe na podganjem srcu.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Raziskovalni cilji, ki smo jih predlagali v predlogu programa v letu 2003 se niso bistveno spremenili.

Eksperimentalno smo opredelili vse zastavljene cilje. Za jasnejšo opredelitev ciljev in bolj podrobne rezultate smo v časovnem obdobju od 2004 do 2008 uvedli kar nekaj novih metod dela, ki jih nismo predlagali v predlogu raziskovalnega programa leta 2003. Z novimi raziskovalnimi metodami smo dobili več rezultatov in bolje pojasnili zastavljene cilje. Vsi dobljeni rezultati še niso bili objavljeni do decembra 2009, v letu 2009 pa sta izšla že dva raziskovalna članka, v letu 2009 pričakujemo še izid 4 raziskovalnih in 2 preglednih člankov ter vabljenega poglavja v knjižni seriji založbe Elsevier Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

V letih 2004 – 2008 ni bilo vsebinskih sprememb raziskovalnega programa P3-067.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Vloga signalne poti JAK/STAT pri izražanju iNOS v celicah črevesnega epitela in regulacija le-te z butiratom
		ANG	The essential role of the JAK/STAT1 signaling pathway in the expression of iNOS in intestinal epithelial cells and its regulation by butyrate
	Opis	SLO	NO je pomemben v patofiziologiji, posebej pri proliferaciji in apoptozi tumorskih celic. Zaviralci histon deacetilaze, npr. butirati, se sprostijo iz vlaken po bakterijski fermentaciji v črevesju in kažejo protivnetno in protitumorsko delovanje. V epitelijskih celicah črevesa vnetni citokini sprožijo nastanek iNOS preko signalne poti JAK/STAT1. Butirat poveča izražanje iNOS. Na želodčno sluznico ima NO zaščitni učinek, ščiti jo tudi pred nastankom razjed, ki jo povzročajo NSAID. Študija dokazuje kemoprotektivno in kemoterapevtsko delovanje butirata preko regulacije NO signalne poti.
		ANG	NO (nitrogen oxide) is a free radical playing important role in numerous physiological and pathophysiological processes. Its role in genesis, proliferation and apoptosis of tumor cells is proven, though not yet completely clarified. The study proved the protective action of butyrate and the involvement of NO signal pathway by means of JAK/STAT1 signaling pathway in this action.
	Objavljeno v	ŠTEMPELJ, Mateja, KEDINGER, Michele, AUGENLICHT, Leonard H., KLAMPFER, Lidija. The essential role of the JAK/STAT1 signaling pathway in the expression of iNOS in intestinal epithelial cells and its regulation by butyrate. J Biol Chem, 2007, letn. 282, št. 13, str. 9797-9804. JCR IF = 5.581	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	22091737	
2.	Naslov	SLO	Fuziji sorodno sproščanje glutamata iz astrocitov
		ANG	Fusion-related release of glutamate from astrocytes.
	Opis	SLO	V članku smo dokazali, da astrociti vsebujejo mRNA in proteine sekretornega aparata, ki je potreben za sproščanje glutamata. Z naslednjimi poskusi je bilo dokazano, da astrociti sproščajo v veziklih shranjen glutamat s procesom eksocitoze, ki je odvisna od kalcijevih ionov. V članku je odkazano, da ne le nevroni temveč tudi celice glije sodelujejo pri sproščanju neurotransmiterjev in v osrednjem živčevju. Pri članku so sodelovali raziskovalci iz dveh slovenskih programskih skupin in ene ameriške.
		ANG	We proved that astrocytes possess mRNA and the proteins of secretory apparatus, needed for glutamate release. Subsequent experiments showed that astrocytes release glutamate, stored in the vesicles, by the process of calcium dependent exocytosis. It has been proven that, in addition to neurons, also glia cells significantly participate in neurotransmitter release and in intercellular communication in the central nervous system. The article is a result of collaboration of two Slovenian research groups and one from US.
	Objavljeno v	ZHANG, Qi, PANGRŠIČ, Tina, KREFT, Marko, KRŽAN, Mojca, LI, Nianzhen, SUL, Jai-Yoon, HALASSA, Michael, VAN BOCKSTAELE, Elisabeth, ZOREC, Robert, HAYDON, Philip G. Fusion-related release of glutamate from astrocytes. J Biol Chem, 2004, letn. 279, št. 13, str. 12724-12733. JCR IF = 6.355	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	17670617		
3.	Naslov	SLO	Lastnosti od Ca ²⁺ -odvisne eksocitoze v astrocitih v kulturi
		ANG	Properties of Ca ²⁺ -dependent exocytosis in cultured astrocytes.
	Opis	SLO	V delu smo dokazali, da astrociti lahko sproščajo različne signalne molekule s pomočjo eksocitoze regulirane s kalcijevimi ioni. Eksocitoza, so katere pride v astrocitih pa je približno 100 krat počasnejši proces od eksocitoze, ki

		nastopa v živčnih celicah.
	ANG	Astrocytes as well as neurons are capable of releasing different signalling molecules by regulated calcium ions-dependent exocytosis. The process is approximately about 100 times slower than the exocytosis occurring in neurons.
Objavljeno v		KREFT, Marko, STENOVEC, Matjaž, RUPNIK, Marjan, GRILC, Sonja, KRŽAN, Mojca, POTOKAR, Maja, PANGRŠIČ, Tina, HAYDON, Philip G., ZOREC, Robert. Properties of Ca ²⁺ -dependent exocytosis in cultured astrocytes. <i>Glia</i> (N. Y. N. Y. : Print), 2004, letn. 46, str. 437-445. JCR IF: 4.781
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		17672153
4.	Naslov	SLO Preprečevanje vezikulacije z adhezijo brstov na maternalno membrano
	ANG	Prevention of microvesiculation by adhesion of buds to the mother cell membrane - A possible anticoagulant effect of healthy donor plasma.
	Opis	SLO Tvorba mikroveziklov predstavlja večje tveganje za nastanek tromboze. Nekateri plazemski proteini preprečujejo mikrovezikulacijo z adhezijo brstov na maternalno celično membrano. V našem delu smo dokazali, da če obstaja večja adhezivnost mikroveziklov na maternalno membrano to pomeni nižje tveganje za nastanek tromboze.
	ANG	The presence of microvesicles in the peripheral blood is associated with a higher risk for thrombosis. Certain plasma proteins could suppress microvesiculation by mediating adhesion of the buds on the mother cell membrane. In the present work it was proven that the a stronger adhesion to maternal membrane is proportional with smaller risk for thrombosis.
	Objavljeno v	FRANK, Mojca, MANČEK KEBER, Mateja, KRŽAN, Mojca, SODIN-ŠEMRL, Snežna, JERALA, Roman, IGLIČ, Aleš, ROZMAN, Blaž, KRALJ-IGLIČ, Veronika. Prevention of microvesiculation by adhesion of buds to the mother cell membrane - A possible anticoagulant effect of healthy donor plasma. <i>Autoimmun Rev</i> , 2008, letn. 7, št. 3, str. 240-245. JCR IF = 3.863
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	23693785
5.	Naslov	SLO Vloge signalne poti PKC-MAPK histaminskega receptorja H1 pri s histaminom stimulirani sintezi in sproščanju živčnega rastnega dejavnika
	ANG	Multiple role of histamine H1-receptor-PKC-MAPK signalling pathway in histamine stimulated nerve growth factor synthesis and secretion.
	Opis	SLO V članku je predstavljena signalna pot in model interakcij histamina z različnimi citokini, preko katerega histamin vpliva na regulacije in sproščanje živčnega rastnega dejavnika iz različnih celic (astrocitov, keratinocitov). Objava je posledica povabila organizatorja konference "Signal transduction pathways as therapeutic targets, Luxembourg 2006. 17 prispevkov od več kot 560 predstavljenih prispevkov na konferenci je bilo povabljenih, da napišejo znanstveni članek za revijo, ki spada med deset najvplivnejših revij s področja farmakologije (IF > 3.0).
	ANG	In this article the signaling pathway and the model of histamine interactions with different cytokines involved in histamine regulated release of nerve growth factor from different cell types (astrocytes, keratinocytes) were demonstrated. The publication is the consequence of the invitation of the organizer of the conference "Signal transduction pathways as therapeutic targets, Luxembourg 2006. Only 17 contributors out of 560 were invited to write a scientific article for a renown journal in the field of pharmacology (IF > 3.0).
	Objavljeno v	: LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda. Multiple role of histamine H1-receptor-PKC-MAPK signalling pathway in histamine stimulated nerve growth factor synthesis and secretion. <i>Biochem. pharmacol.</i> [Print ed.], 2006, vol. 72, issue 11, str. 1375-1381. JCR IF = 3.581
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	1085395

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija 34. kongresa evropskega združenja za raziskave histamina
		<i>ANG</i> Organization of the 34th european histamine research society meeting
	Opis	<i>SLO</i> Pod vodstvom predsednika OO (Lavrencij Stanovnik B.01) in predsednice ZO (Tatjana-Irman Florjanc (B.02) smo organizirali srečanje, kjer je sodelovalo skoraj 100 udeležencev iz Evrope, ZDA, Japonske in Argentine. Marija Čarman-Kržan je imela vabljen predavanje. 6 raziskovalcev s programa P3-067 je predstavilo 10 prispevkov, dobili smo dve nagradi za najboljši poster kongresa (E2). Izdali smo zbornik povzetkov (C1) Kržan M (ur.).
		<i>ANG</i> Prof. Lavrencij Stanovnik was the President of the Organising Committee. Prof. Tatjana Irman-Florjanc was the President of the Scientific Committee: prof. Tatjana Irman-Florjanc At the congress, there were more than 100 participants from the Europe, USA, Japan and Argentina, with 71 scientific presentations. Prof. Marija Čarman Kržan gave an invited lecture, whereas the investigators from our research group (P3-067) contributed with 10 presentation, and two of them were awarded for the best poster prizes of the congress. We published the book of abstracts.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	KRŽAN, Mojca (ur.), IRMAN-FLORJANC, Tatjana (ur.), LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda (ur.), STANOVNIK, Lovro (ur.). Programme and abstracts = Programme and abstracts. V Ljubljani: Department of Pharmacology and Experimental Toxicology, Faculty of Medicine: = Inštitut za farmakologijo, Medicinska fakulteta, 2005. 78 str. ISBN 961-90433-2-4.
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
COBISS.SI-ID	219879936	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Vodenje /koordiniranje mednarodnih in domačih projektov
		<i>ANG</i> Coordination of the international/national projects
	Opis	<i>SLO</i> Prijava na razpis FP7-HEALTH-2007B: Proposal No: 223-619 Proposal title: Neuroprotective Approaches for the Treatment of Alzheimer Disease Partner: Metoda Lipnik-Štangelj (Slovenia). BI-SLO-SCG/05-06-11 Karakterizacija oljčnih olj BI-SLO-CRO 35/03-04, podaljšan 2005 Farmakologija kardiovaskularnega sistema: J4-6030 Karakterizacija istrske belice. Z-7212 Vzpostavitev identifikacijskega sistema sort fig z markerji DNA. J3-0024 Farmakološka zaščita pred ishemično-reperfuzijskimi okvarami in degenerativnimi procesi v možganih in kardiovaskularnih tkivih
		<i>ANG</i> Application to the FP-HEALTH-2007B; Proposal No:223-619. Proposal Neuroprotective Approaches for the Treatment of Alzheimer Disease.Partner: Metoda Lipnik-Štangelj (Slovenia)- BI-SLO-SCG/05-06-11: Characterisation of olive oil; BI-SLO-CRO 35/03-04 ext 2005: Pharmacology of the cardiovascular system J4-6030: Characterisation of c. v. Istrska belica; Z-7212:Development of an identification system of fig varieties by means of DNA markers; J3-0024: Pharmacological protection against ischemic-reperfusion damage and degenerative processes in the brain and cardiovascular tissue.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	SICRIS
	Tipologija	1.25 Drugi članki ali sestavki
COBISS.SI-ID	00000000	
3.	Naslov	<i>SLO</i> Predstavnica R Slovenije v znanstvenem odboru za zdravila za humano uporabo (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA)
		<i>ANG</i> Delegate of R Slovenia in the CHMP (Scientific Committee for Human Medicinal Products) at the European Drug Agency (EMA)
		Metoda Lipnik-Štangelj - predstavnica R Slovenije v znanstvenem odboru za zdravila za humano uporabo (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA), prvi mandat od 2004 -2007; drugi mandat 2007 - 2010 (Imenovanje

Opis	SLO	Ministra za zdravje R Slovenije). Kordinirala centralizirani postopek registracije prvega generičnega zdravila (Zalasta, olanzapin, Krka d.d., Novo mesto) v EU. Ker je to bila prva registracija generičnega zdravila po centraliziranem postopku, je Metoda Lipnik-Štangelj sodelovala tudi pri pripravi SOP in smernic za registracijo generičnih zdravil v EU.
	ANG	Metoda Lipnik-Štangelj - Delegate of R Slovenia in the CHMP (Scientific Committee for Human Medicinal Products) at the European Drug Agency (EMA); first mandate: from 2004 to 2007, second mandate: 2007 - 2010 (nominated by Minister for Health, R Slovenia) Metoda Lipnik-Štangelj coordinated the centralised procedure of the marketing authorisation of first generic drug (Zalasta, olanzapine, Krka d.d. Novo mesto) in the EU as Rapporteur. Since this was the first generic application, SOP and Guidelines for the generic drug assessment were prepared as well.
Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih	
Objavljeno v	LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda. Zahtevnejše registracije za večjo kakovost zdravil : prvo dovoljenje EMA za generično zdravilo. Delo (Ljublj.), 26. julija 2007, letn. 49, št. 170, str. 17. [COBISS.SI-ID 23682521	
Tipologija	1.22 Intervju	
COBISS.SI-ID	00000000	
4. Naslov	SLO	Predstavnica R Slovenije v OECD v Delovni skupini za razvoj testnih smernic za preskušanje kemikalij".
	ANG	Delegate of R Slovenia in OECD
Opis	SLO	Katarina Černe - predstavnica R Slovenije v "OECD (mednarodna organizacija za ekonomsko sodelovanje in razvoj) v Delovni skupini za razvoj testnih smernic za preskušanje kemikalij". od leta 2002 naprej (Imenovanje Ministra za gospodarstvo in razvoj R Slovenije). Njena naloga je usklajevanje mnenj med slovenskimi strokovnjaki in obveščanje sekretariata delovne skupine o mnenju Slovenije glede razvoja novih ter posodabljanja starih testnih metod za varovanje človekovega zdravja in okolja ter udeležba na letnem srečanju skupine.
	ANG	Katarina Černe - Delegate of R Slovenia in OECD (International Organisation for Economic Collaboration and Development) since 2002 (nominated by Minister for Economy, R Slovenia). Katarina Černe is a member of the Working party for development of the guidelines for chemical testing. She is also involved in the harmonisation and implementation of guidelines in R Slovenia.
Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih	
Objavljeno v	ni objavljeno	
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
COBISS.SI-ID	23682521	
5. Naslov	SLO	Članica Upravnega odbora Evropskega združenja za raziskave histamina EHRS
	ANG	Member of the steering committee of European Histamine research Society
Opis	SLO	Tatjana Irman-Florjanc - članica Upravnega odbora Evropskega združenja za raziskave histamina EHRS (od 2004 do 2006)
	ANG	Tatjana Irman-Florjanc - member of the steering committee of European Histamine research Society from 2004-2006.
Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih	
Objavljeno v	ni objavljeno	
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
COBISS.SI-ID	00000000	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Raziskovalni program P3-067 je združil vse raziskovalce s področja farmakologije, ki so pred letom 2004 delali v dveh raziskovalnih programih. Povezava vseh raziskovalcev naj bi omogočila hitrejši razvoj znanstvenega področja ter posledično hitrejši razvoj novih zdravil in biofarmaceutikov, novih diagnostičnih sredstev in načinov zdravljenja.

Rezultati predlaganega in izvedenega raziskovalnega programa so pojasnili nekatere učinke in mehanizme delovanja endogenih in eksogenih preiskovanih snovi – nevrotansmitorjev (npr. serotonin), imunomodulatorjev (histamin, citokini) in toksinov (melitin, etanol) na organizem v različnih stanjih ali fizioloških oziroma patofizioloških razmerah. Nekateri od rezultatov so pokazali nove možnosti uporabe že znanih farmakološko aktivnih substanc v klinični praksi, kar je trenutno tudi svetovni trend (iskanje novih indikacijskih področij za že znana, uveljavljena zdravila) drugi na možnost razvoja novih zdravil z določenim, želenim učinkom.

V tem časovnem obdobju se je kot zelo koristno izkazalo sodelovanje z drugimi programskimi skupinami, iz česar izvirajo tudi zelo dobre publikacije sodelovcev raziskovalnega programa P3-067.

ANG

The present program P3-067 joined all researches from the fields of pharmacology, who before year 2004 belong to two different research groups. The merge would result in better and faster development of scientific discipline and consequently better approach in development of drugs and biopharmaceuticals, new diagnostic devices and treatment approaches.

Results of the research work performed between 2004 and 2008 elucidated the effects and mechanisms of action of endogenous and exogenous compounds (neurotransmitters like serotonin, immunomodulators e.g. histamine, cytokines; toxins (melittin and ethanol) in organisms in different physiological and pathological conditions. Some of the results pointed out the use of old drugs (new indications for already known and established medicines, which is also the world trend and goal) in clinical practice, other results will show new possibilities for future drug development.

The most advantageous in this time period was also the cooperation of P3-067 program group members with other research groups that resulted in many excellent publications.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Pomen je v povečevanju znanja, nujnega za obstoj in razvoj znanstvenega področja, v primeru naše raziskovalne skupine – farmakologije. Na podlagi tega se v Sloveniji razvijajo številne druge podpanoge v medicini, farmaciji, terapevtiki in toksikologiji. Razvoj na področju farmakologije, farmakogenomike in medicine omogoča v Sloveniji vzpostavljanje enakovrednega nastopa in komunikacije v mednarodnem prostoru. Naše raziskave približujejo Slovenijo mednarodnim raziskavam/projektom, omogočajo povezavo z industrijo ter razvoj raziskovalnih metod in tehnik, ki so podlaga za razvoj novih zdravil in racionalne uporabe le-teh.

Ob uvajanju novih zdravil v Sloveniji je nujno potrebno poznavanje farmakoloških osnov delovanja novih zdravil za dovolj kritično spremljanje terapevtike, morebitnih stranskih učinkov novih zdravil in njihovih morebitnih neznanih učinkov, ki so predmet farmakovigilance.

Za Slovenijo je tudi pomembno, da bomo ohranjali in razvijali raziskovalno delo na univerzi in uvajali mlajše kadre v znanstveno delo na področju farmakologije. Z razvojem vedno novih (in dražjih) zdravil postaja farmakološko znanje v svetu in tudi za Slovenijo vse bolj pomembno. Pomembna je vzgoja in razvoj visokokvalificiranih kadrov, ki so usposobljeni za inovativno delo na tem področju ter za razumevanje dosežkov v svetu.

Usposobljeni kadri s področja farmakologije so v Sloveniji pomembni tudi za vse bolj obsežne postopke registracije zdravil, kot tudi za farmakovigilančne postopke, si so potrebni za izvajanje direktiv Evropske unije. Inovativni in visoko usposobljeni kadri lahko pripomorejo k uspešnemu delovanju potrebnih uradov, tržni konkurenčnosti industrije in razvoju univerzitetnega šolstva samega.

ANG

This research program is of importance to broaden the knowledge, necessary for persistence and development of pharmacology. Development of pharmacology is crucial for parallel development of other disciplines in medicine, pharmacy, therapeutics and toxicology. Permanent development of pharmacology enables our equivalent participation and communication in the scientific and biomedical international community. For example – neurotrophic factors and their receptors are crucial drug targets in the therapeutics of

neurodegenerative diseases, pain, and cancer. Researching this field will help our group to find more scientific contacts with foreign scientists and international research funding. Regardless, that we are doing mostly basic research, new contacts have been found with pharmaceutical industry and we already started developing new methods and techniques, which are basis for new drugs development and drug registration procedures.

Results of the proposed research plan will widen the knowledge on drug action and to more rational drug use. Many of the results of the proposed research plan can lead to better pharmacotherapy or at least better knowledge and understanding of main and side effects of drugs, observed in clinical practice.

When introducing new medicines to Slovenia, a good knowledge of pharmacology is crucial. The knowledge about basic mechanisms of drug action is helpful when introducing new drugs into pharmacotherapy. Some rare side effects can be more easily observed and reported.

One of the national priorities is also to keep up and further develop research work at University level. Quality schools will enable good academic atmosphere, necessary for bringing up ambitious graduates, as well as educating future teachers of pharmacology and pharmacogenomics. The knowledge of pharmacology is essential for rational use of new, more and more expensive drugs in Slovenia and worldwide.

Quality graduates with a broad knowledge of pharmacology are not needed just in biomedical sphere. They will find their place in pharmaceutical industry and in public administration dealing with complex procedures of drug registration and pharmacovigilance.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	1	
- doktorati	7	6
- specializacije		
Skupaj:	8	6

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	3		
- gospodarstvo	4		
- javna uprava		1	
- drugo			
Skupaj:	7	1	0

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

Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1. Slovenski medicinski slovar. 3. razširjena izd. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, 2007. XVII, 1149 str. ISBN 961-6264-82-6. ISBN 978-961-6264-82-2. [COBISS.SI-ID 228509184]	300 gesel so prispevali sodelavci P3-067: Lavrencij Stanovnik Metoda Lipnik-Štangelj in Mojca Kržan
KRŽAN, Mojca (ur.), BRESJANAC, Mara (ur.). Program in knjiga povzetkov = Programme and book of abstracts. Ljubljana: Sinapsa, Slovensko društvo za nevroznanost: = Slovenian	

2.	Neuroscience Society, 2004. 30 str., ilustr. ISBN 961-238-313-8. [COBISS.SI-ID 214475520]
3.	KRŽAN, Mojca (ur.), IRMAN-FLORJANC, Tatjana (ur.), LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda (ur.), STANOVNIK, Lovro (ur.). Programme and abstracts = Program in povzetki. V Ljubljani: Department of Pharmacology and Experimental Toxicology, Faculty of Medicine: = Inštitut za farmakologijo, Medicinska fakulteta, 2005. 78 str. ISBN 961-90433-2-4. [COBISS.SI-ID 219879936]
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

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

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

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

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

Raziskovalci s programa P3-067 so bili med letoma 2004-2008 vključeni v naslednje mednarodne projekte:

Katarina Černe (1):
 - Phare projekt SI 03 IB EC 02: "Further development of chemical safety (SI 03 IB EC 02)/ Work Element 3 - Activity 3.3.: Toxicology/Ecotoxicology - 3 week course (Stox) Basic Toxicology, Environmental and Regulatory Toxicology" med Slovenijo (Mnistrstvo za zdravje / Urad RS za kemikalije) in Avstrijo (Austrian Federal Ministry of Agriculture, Forestry, Environment and Water management / Department of Chemicals). Trajanje projekta: 2 leti (29. april 2004 - 28. april 2006).

Gorazd Drevenšek (1):
 - BI-Slo-Cro 35/03-04, podaljšan 2005, farmakologija kardiovaskularnega sistema (Medicinska fakulteta Univeze v Splitu). Trajanje projekta: 2 leti.

Metoda Lipnik-Štangelj (2):
 - Prijava na razpis FP7-HEALTH-2007B: Proposal No: 223-619 Proposal title: Neuroprotective Approaches for the Treatment of Alzheimer Disease. Partner: Metoda Lipnik-Štangelj (Slovenia). Coordinator: B. Imbimbo (Italia)
 - BI-Slo-SCG/05-06-011 Karakterizacija oljčnih olj. (UP-ZRS/Biotehnički fakultet Podgorica). Trajanje projekta: 2 leti. Vodja: Metoda Lipnik-Štangelj

Katarina Černe in Mojca Kržan

Projekt Twinning SI06/IB/EC/02 "Prehodni vir-Kemijska varnost 3" (med Ministrstvom za zdravje/Urdom RS za kemikalije, Zvezno agencijo za okolje iz Republike Avstrije ter Ministrstvom za finance RS). Organizacija in izvedba 3-tedenskega tečaja "Osnove toksikologije z uvodom v oceno tveganja" za delavce javnih in drugih institucij.

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

Mojca Kržan, Lavrencij Stanovnik, Katarina Černe in Metoda Lipnik-Štangelj so soizvajalci projekta. Ostanke zdravil in hormonskih sredstev v podzemni vodi ljubljanskega polja. Izvajalec: Geološki zavod Slovenije. Financer: Mestna občina Ljubljana, 2007-2009. Vrednost: 60.000 EUR

Metoda Lipnik-Štangelj - koordinator: Assessment report for Zalasta. Pogodba med Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke in Evropsko agencijo za zdravila. Začetek: 20/07/2006. Vrednost: 126 400 EUR.

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

Raziskovalci s programa P3-067 so bili med letoma 2004-2008 vključeni v dolgoročna sodelovanja z naslednjimi institucijami:

Ministrstvo za zdravje, Urad za kemikalije:
 - organizacija in sodelovanje pri pripravi trienlnih tečajev Kemijske varnosti II: Slo-Tox 2005, Slo-Tox 2008, predvidoma 2011
 Katarina Černe (Slo tox 2005 in 2008), Mojca Kržan (Slo-Tox 2008)

Ministrstvo za zdravje, prej Urad za zdravila, zdaj JAZMP:
 - Lavrencij Stanovnik, predsednik Komisije za zdravila I R Slovenije
 - Metoda Lipnik-Štangelj, članica Komisije za zdravila II R Slovenije
 - Metoda Lipnik-Štangelj, članica Komisije za farmakopejo R Slovenije
 - Mojca Kržan, članica Komisije za zdravila II R Slovenije

Krka d.d. Novo mesto in Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo
 - sodelovanje pri pripravi dosjejev za registracijo zdravil.

UL-MF- Center za funkcijsko genomiko in biočipe:
 - Mojca Kržan: namestnica člana v UO Centra za funkcijsko genomiko in biočipe.

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

Naslov	Prispevek v publikaciji Register zdravil R Slovenije X
Opis	Poglavje opisuje registracijske postopke, predpisovanje in promet z zdravili.
Objavljeno v	LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda. Promet z zdravili in predpisovanje zdravil. V: PEČAR-ČAD, Silva (ur.). Register zdravil R Slovenije X, (Register zdravil R Slovenije, X). Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo: Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2007, str. 620-625. [
COBISS.SI-ID	1278163

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

Naslov	Prvo dovoljenje EMEA za generično zdravilo iz Slovenije
Opis	Opisan je postopek prve registracije slovenskega generičnega zdravila po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).
Objavljeno v	LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda. Zahtevnejše registracije za večjo kakovost zdravil : prvo dovoljenje EMEA za generično zdravilo. Delo (Ljubl.), 26. julija

	2007, letn. 49, št. 170, str. 17.
COBISS.SI-ID	23682521

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

1.	Naslov predmeta	Farmakologija in eksperimentalna toksikologija
	Vrsta študijskega programa	Splošna medicina Dentalna medicina
	Naziv univerze/fakultete	UL-MF
2.	Naslov predmeta	Farmakologija
	Vrsta študijskega programa	Farmacija
	Naziv univerze/fakultete	UL-FFA
3.	Naslov predmeta	Osnove farmakologije
	Vrsta študijskega programa	Biologija
	Naziv univerze/fakultete	UL-BF
4.	Naslov predmeta	farmakologija
	Vrsta študijskega programa	Babištvo, zdravstvena nega, rentgenska tehnika
	Naziv univerze/fakultete	UL-VŠZD
5.	Naslov predmeta	Farmakologija s toksikologijo
	Vrsta študijskega programa	Splošna medicina
	Naziv univerze/fakultete	UM-MF
6.	Naslov predmeta	Raziskave v klinični medicini - Metode v medicinskih raziskavah Raziskave v klinični medicini - Farmakologija in Osnove klinične farmakologije
	Vrsta študijskega programa	Biomedicina
	Naziv univerze/fakultete	UL-MF
7.	Naslov predmeta	Generic Drugs Assessment
	Vrsta študijskega programa	European School for Scientific and Regulatory Assessment of New Medicines (Master Course)

Naziv univerze/ fakultete	University of Rome Tor Vergata
--------------------------------------	--------------------------------

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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"/>	
	Ohranjanje in razvoj nacionalne					

G.05.	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"/>	

Komentar¹⁵

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščenice osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Mojca Kržan	in/ali	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Kraj in datum:

Ljubljana

16.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/536

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

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

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

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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