

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/128

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J1-9438
<b>Naslov projekta</b>	Funkcijska genomika kompleksne regulatorne mreže homeostaze holesterola
<b>Vodja projekta</b>	6013 Damjana Rozman
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	4.245
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje projekta</b>	01.2007 - 12.2009
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

#### 2. Sofinancerji<sup>1</sup>

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

Projekt "Funkcijska genomika kompleksne regulatorne mreže homeostaze holesterola" je obsegal post-genomsko evalvacijo ravnovesja holesterola in interakcij s presnovo zdravil ter cirkadianim uravnavanjem, s poudarkom na ravni transkriptoma. V raziskavah smo uporabili izvirna orodja, ki smo jih razvili skupaj s sodelavci projekta FP6 EU Sterotalk. Naše raziskave so prispevale k odkrivanju novih mehanizmov in k razumevanju učinkov/stranskih učinkov zdravil za zniževanje ravni holesterola, ob dodatnem upoštevanju cirkadične komponente.

Projekt je imel sledeče specifične cilje:

1. Uporabiti miške in človeške Sterotalk V2 mikromreže in eksperimentalno določiti mrežo interakcij med ravnovesjem holesterola, presnovo zdravil in cirkadianim uravnavanjem, v primarnih človeških hepatocitih in v jetrih normalnih, hiperlipidemičnih in mišk z izbitim genom Crem.
2. Uporabiti eksperimentalne podatke skupaj s predikcijskimi modeli za določitev novih korelacij in razjasnitev neznanih molekularnih mehanizmov regulatorne mreže homeostaze holesterola/presnove zdravil/cirkadičnega uravnavanja.

Projekt je bil razdeljen na 3 delovne sklope : WP1 je priskrbel zbirko vzorcev človeških hepatocit in mišjih jeter. WP2 je obsegal analizo človeškega in mišjega transkriptoma, ki ji so ji sledile analiza podatkov s postopki strojnega učenja in statističnimi pristopi, matematično modeliranje in simulacije, in validacija modela. WP3 se je ukvarjal z razširjanjem in uporabo dosežkov projekta CHOLNET.

Rezultati WP1: Človeški in mišji modeli

Cilji:

1. Izolacija RNA iz gojenih primarnih človeških hepatocit, normalnih in hiperlipidemičnih mišk in CREM ničelnih mišk, ki so bili izpostavljeni hipolipidemičnim zdravilom in/ali cirkadični obravnavi.
2. Shranjevanje celic in tkiv za nadaljnjo proteinsko in sterolno izolacijo, ki so bili na voljo tujim sodelavcem.

Primarne človeške hepatocite so izolirali sodelavci Madžarske akademije znanosti (dr. K. Monostory), sprva v okviru projekta Sterotalk in kasneje z bilateralnim sodelovanjem. Človeške hepatocite 7 donorjev so tretirali v treh replikah z dvema koncentracijama atorvastatina in rosuvastatina. Izolirali so mRNA 24 ur in 48 ur po začetku obravnave. Del celic smo shranili pri -80 °C za možne nadaljnje analize.

Mišji modeli za študij ravnovesja holesterola so bili sestavljeni iz skupin C57BL/6 odraslih miši, tretiranih s hipolipidemičnimi reagenti in/ali prehrano z visoko vsebnostjo holesterola. Kontrolne skupine so bile hranjene s steljo in slanico. Miške so bile tretirane z zdravili, ki so aktivatorji jedrnih receptorjev CAR in PXR (TCPOBOP, fenobarbital). Vzorce jeter smo zbrali, izolirali RNA in zamrznili alikvotne tkiva.

Transgenske miške z izbitim transkripcijskim faktorjem CREM so dobivale normalno ali hiperlipidemično hrano in so bile gojene 7 dni v ciklu 12 ur luči in 12 ur teme, ki mu je sledila 24-urna perioda teme. Žrtvovanje smo izvedli vsake 4 ure pod rdečo svetlobo. Vzorce jeter smo zbrali, izolirali RNA in zamrznili alikvotne tkiva. V zadnjih letih je se je uveljavilo prepričanje, da porušenje normalnega cirkadianega ritma metabolnih procesov vodi v bolezn, kot sta rak in hiperlipidemija. Molekularne poti teh procesov raziskujemo v različnih mišjih sevih. Miške z izbitim transkripcijskim faktorjem CREM so gojene na mešanem ozadju sevov 129Pas x C57BL/J. Za študije hiperlipidemije pa se običajno uporabljajo miši seva C57BL/J. Da bi razkrili vpliv genetskega ozadja miši na izražanje genov, smo izvedli cirkadiano zbiranje vzorcev tudi na miših sevov 129Pas x C57BL/J in C57BL/J.

WP2 Analiza, modeliranje in validacija

Cilji:

1. Analizirati transkriptom prvega in validacijskega seta bioloških vzorcev s tehnologijami DNA mikromrež in PCR v realnem času.
2. Integrirati eksperimentalne podatke v integrativni matematični model.

V okviru tega delovnega paketa smo izvedli obsežne analize transkriptoma z zdravili tretiranih primarnih hepatocit ter jeter normalnih mišk različnih genotipov (129Pas x C57BL/J in C57BL/J) kot tudi miši z izbitimi geni Crem (ozadje 129Pas x C57BL/J) ter z izbitimi transkripcijskimi faktorji Car in Pxr (ozadje C57BL/J). Analizo transkriptoma smo izvedli na fokusiranih mikromrežah Sterotalk v2, ter na različnih Affymetrix čipih. Numerične vrednosti intenzitete signalov smo shranili v podatkovno zbirko Base skupaj z vsemi podatki o hibridizaciji, potrebnimi za zadostitev mednarodnih standardov (MIAME). Podatke smo normalizirali in analizirali z različnimi postopki strojnega učenja in statističnimi pristopi. Izdelali smo tudi dinamični model ravnovesja holesterola, ki posnema realno stanje tretmaja s statini, na podlagi podatkov mikromrež pa tudi Bayesove genske regulatorne mreže, ki so pokazale nekatere omejitve in

sposobnosti, opisane v nadaljevanju.

Glavne ugotovitve:

Človeški hepatociti:

Na človeških nesmrtnih hepatocitah smo reševali nove spojine, potencialne inhibitorje sinteze holesterola, z drugačnim prijemališčem, kot ga imajo statini. Pri tem smo našli skupino spojin, ki specifično inhibirajo lanosterol 14alfa demetilazo (CYP51) (Korosec T. et al., Bioorg. med. chem.. 2008, 16, 209-221).

Z ekspresijskim profiliranjem človeških hepatocit 7. donorjev smo pokazali, da so spremembe na transkriptomu, ki jih sprožijo statini, zelo velike. Po 24 urnem tretiranju atorvastatin spremeni izražanje 30 genov, rosuvastatin pa 97 genov. Po 48 urnem tretiranju atorvastatin spremeni izražanje 2095 in rosuvastatin 2064 genov. Veliko teh genov je aktiviranih preko CAR in transkripcijskih faktorjev družine SREBP. Vpliv atorvastatina na transkriptom se je povečeval s časom. Najmanj genov je bilo induciranih pri 12h, največ pa pri 48h. Po pričakovanju so bili inducirani geni sinteze in esterifikacije holesterola, pa tudi geni, vključeni v prenos plazemskih lipidov, presnovo maščobnih kislin, in družine CYP4F, ki je vključena v inaktivacijo eicosanoidov. Pomemben je podatek, da atorvastatin inducira glukoneogene gene, kar lahko predstavlja enega od vzrokov za stranske učinke statinov. Atorvastatin je tudi po naših podatkih močan aktivator PXR, saj že po 12h inducira gen CYP3A4. Tudi rosuvastatin je spremenil izražanje številnih genov, vendar je bil vrh učinka dosežen že pri 24h. Zbirka moduliranih genov je podobna kot pri atorvastatinu. Glavna razlika je časovna dinamika delovanja in pa to, da rosuvastatin ne aktivira PXR in od njega odvisnih genov presnove zdravil. (Hafner in sod., neobjavljeno). Ugotovili smo tudi, da rosuvastatin preko aktivacije hCAR poveča izražanje genov CYP3A4, CYP2C9 in CYP2B6, ki so pomembni pri metabolizmu številnih drugih zdravil. Atorvastatin lahko z vplivom na aktivacijo hCAR in hPXR ter njune tarčne gene CYP2B6, CYP3A4 in CYP2C9, spremeni kinetiko številnih zdravil (Monostory et al., 2009). Kot prvim nam je uspelo razjasniti nekatere mehanizme učinkovanja zdravil ter pokazati nove stranske učinke.

Računalniška simulacija matematičnega modela sinteze holesterola je izpostavila, da je potrebno veliko število perturbacij sistema, da bi odkrili interakcije med geni. Izpostavila je tudi, da predstavlja genetska variabilnost med osebki (biološka variabilnost) resen problem, ki lahko prekrije razlike med skupinami zaradi tretmajev in tako otežkoča avtomatsko napoved rezultatov iz DNA mikromrež (Juvan P. et al., Acta chim. slov.. 2008, 55, 396-407).

S pristopi matematičnega modeliranja in simulacij smo ugotovili, da poleg glukokortikoidnega receptorja, pregnanskega X receptorja in konstitutivnega androstanskega receptorja, na uravnavanje opresnove zdravilo v jetrih vpliva še en jedrni receptor, najverjetneje estrogenski receptor (Belic et al., Current drug metabolism, 2009, 10: 1066-1074).

Mišji modeli:

Porušenje normalnega cirkadianega ritma metabolnih procesov vodi v boleznih, kot sta rak in hiperlipidemija. Kot prvi smo pokazali, da izooblike transkripcijskega faktorja CREM uravnavajo izražanje holesterogenega gena CYP51 in drugih holesterogenih genov v jetrih mišk. V divjem tipu mišk mešanega seva 129Pas x C57BL/J je bilo izražanje holesterogenih genov Cyp51, Hmgs, Fpps, in Sqs minimalno med cirkadianima časoma CT12 and CT16, vrh pa je bil dosežen med CT20 in CT24. Cyp51, Fpps in Sqs so v jetrih Crem<sup>-/-</sup> mišk izgubili cirkadiano obnašanje, medtem ko je bil vrh Hmgcr premaknjen od CT20 do CT12. To je sovpadalo s premikom razmerja med laholesterolom in holesterolom, kar smo izmerili z GC-MS. Prekomerno izražanje CREM<sup>tau</sup> aktivatorja in ICER represorja je imelo malo vpliva na Hmgcr proksimalni promotor, medtem ko sta oba transkripcijska faktorja vplivala na izražanje Cyp51. Naši podatki kažejo, da je cAMP signalizacija vključena v cirkadiano uravnavanje izražanje genov v jetrih (Acimovic J et al., Biochem. biophys. res. commun., 2008, 376, 206-210)

Molekularne poti bolezenskih procesov raziskujemo v različnih mišjih sevih. Da bi razkrili vpliv genetskega ozadja miši, smo izmerili izražanje desetih kandidatnih referenčnih genov v 131 vzorcij jeter in 97 vzorcih nadledvičnih žlez pri treh mišjih sevih: C57BL/6J, 129PasxC57BL/J in Crem KO na 129PasxC57BL/J ozadju. Vzorci tkiva so bili odvzeti vsake 4 ure v času 24 ur.

Dokazali smo, da lahko izbira navidezno stabilnega referenčnega gena (*Actb*) vodi v napake, če se ta gen uporabi za normalizacijo, kadar med seboj primerjamo mišje seve (Kosir R., v ocenjevanju). Analiza izražanja genoma jeter, nadledvičnih žlez in mod miši z izbitim genom *Crem* je pokazala več kot 1000 diferečno izraženih genov v modih, z majhnimi spremembami izražanja v jetrih in v nadledvični žlezi. Nadaljnje bioinformatične analize in rudarjenje podatkov je v teku (Kosir in sod., neobjavljeno).

Z dolgotrajnim tretiranjem s poloksametom P-407 smo vzpostavili kronični model hiperlipidemije pri miškah seva C57BL/J. Ta model je bol v preteklosti že dobro opisan na biokemijski ravni, mi pa smo ga opredelili še na ravni transkriptoma. Ugotovili smo, da polksame povzroči aktivacijo cele vrste genov, ki so vključeni v procese aterogeneze, kot tudi v cirkadiano uravnavanje (Kuzman et al., *Acta chim. slov.* 2009, 56, 262-269).

Naše raziskave smo odkrile številne nove aktivatorje jedrnega receptorja CAR (konstitutivni androstanski receptor) kot tudi nove tarčne gene. Poskusi na miškah z izbitim genom *Car* (ozdje C57BL/J) so pokazali, da je prekursor moških spolnih hormonov DHEA aktivator CAR (Kohalmi K., Rozman D. et al., *Drug metab. dispos.*, 2007, 35, 1495-1501). Z mikromrežami (Rezen T. et al., *Drug metab. rev.* 2007, 39, 389-399) smo študirali izražanje genov transkriptoma na z zdravili-tretiranih jetrih mišk. Ugotovili smo, da citokin TNF- $\alpha$  vpliva na SREBP regulatorno pot, kar se odraža na metabolizmu sterolov (Fon Tacer K. et al., *Physiol. genomics* 2007, 31, 216-227).

Več študij smo naredili tudi z originalnimi mikromrežami *Steroltalk*. Mikromreže validirali tako, da smo rezultate hibridizacij istih RNA vzorcev primerjali z rezultati, pridobljenimi na komercialnih platformah Agilent in Affymetrix (Rezen et al., *BMC Genomics*. 2008 11:76). Izkazala se je za primerljivo ali celo boljše od komercialnih, za zbirko genov, ki jo vsebuje. Z ekspresijskim profiliranjem s *Steroltalk v2* mikromrežo smo pokazali, da ksenobiotik TCPOBOP, ki je aktivator jedrnega receptorja CAR, vpliva na signaliziranje, posredovano s PPAR $\alpha$  in adipocitokinom pri normalnih in hiperlipidemičnih miškah. S TCPOBOP-posredovana aktivacija CAR je pri miškah, ki so bile hranjene z dieto 1% holesterola, preprečila dvig ravni holesterola v serumu in tudi v jetrih. Pokazali smo, da je do učinka znižanja ravni holesterola prišlo zaradi povečane presnove žolčnih kislin in povečanega odstranjevanja delcev LDL, kljub temu, da je bila endogena sinteza holesterola v jetrih povečana. Naši rezultati so kot prvi pokazali, da jedrni receptor CAR pomembno uravnava presnovo v jetrih, tako da znižuje raven holesterola in glukoze preko sodelovanja z adiponektinsko in PPAR $\alpha$  signalno potjo. Na ta način CAR obide signalne poti, ki v metaboličnem smislu jetra prilagodijo na z lipidi bogato prehrano (Rezen et al., *BMC Genomics*. 2009, 9: 1-16).

Z ekspresijskim profiliranjem smo določili tudi najbolj spremenjene metabolne poti po holesterolni dieti in ob dodatku aktivatorjev CAR pri normalnih, CAR $^{-/-}$ , PXR $^{-/-}$  in CAR/PXR $^{-/-}$  miših (Tamasi et al., *Mol. pharm.* 2009, 6: 1573-1581). Medtem ko dieta vpliva na znižanje sinteze holesterola, CAR aktivatorji povišajo izražanje teh genov. Analiza sterolov (Acimovic et al., 2009) in lipoproteinov je pokazala povišanje sinteze holesterola ter znižanje količine holesterola v jetrih in serumu, kar je posledica povišanja metabolizma žolčnih kislin ter odstranjevanja delcev LDL.

WP3 je namenjen objavljanju in izkoriščanju rezultatov. Staregija objavljanja je bila uspešna, saj smo v letih 2007 – 2009 s področja projekta objavili preko 10 kvalitetnih SCI publikacij.

Uporaba rezultatov:

Raziskave v letih 2007-2008 so potekale v sodelovanju z industrijskim partnerjem Lek, d.d., Raziskave učinkovin, s katerimi smo bili partnerji EU projekta *Steroltalk*. Skupaj smo izvajali poskuse na hiperlipidemičnih živalih ter tretma s hipolipidemičnimi zdravili. Eden od rezultatov skupnega dela na originalnih hipolipidemičnih je bil objavljen v letu 2009.

#### 4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

Cilji projekta so bili v celoti doseženi in glede na dodeljena sredstva in objavljene publikacije, tudi preseženi.

Projekt je imel sledeče specifične cilje:

1. Uporabiti miške in človeške Sterotalk V2 mikromreže in eksperimentalno določiti mrežo interakcij med ravnovesjem holesterola, presnovo zdravil in cirkadianim urnavanjem, v primarnih človeških hepatocitih in v jetrih normalnih, hiperlipidemičnih in mišk z izbitim genom Crem.
2. Uporabiti eksperimentalne podatke skupaj s predikcijskimi modeli za določitev novih korelacij in razjasnitev neznanih molekularnih mehanizmov regulatorne mreže homeostaze holesterola/presnove zdravil/cirkadičnega urnavanja.

ad1) Za raziskave smo izbrali in vitro model človeških primarnih hepatocit, ter različne in vivo modele mišk. Pri analizi podatkov človeških hepatocit, tretiranih z atorvastatinom in rosuvastatinom, smo ugotovili, da imata atorvastatin in rosuvastatin na transkriptom hepatocit različni vpliv. Spremembe na transkriptomu, ki jih sprožita statina, so obsežne, aktivirajo pa se v glavnem poti preko jedrnega receptorja CAR in transkripcijskih faktorjev družine SREBP. Kot prvim nam je uspelo razjasniti nekatere mehanizme učinkovanja statinov ter pokazati nove možne stranske učinke.

Na mišjih modelih smo pokazali, da izooblike transkripcijskega faktorja CREM uravnava izražanje holesterogenega gena CYP51 in drugih holesterogenih genov v jetrih mišk. Analiza izražanja genoma jeter, nadledvičnih žlez in mod miši z izbitim genom Crem je pokazala več kot 1000 diferečno izraženih genov v modih, z majhnimi spremembami izražanja v jetrih in v nadledvični žlezi. Na izražanje genov močno vpliva genetsko ozadje miši.

Vzpostavili smo tudi kronični model hiperlipidemije pri miškah in ugotovili, da je v tem modelu aktivirana cela vrste genov, ki so vključeni v procese aterogeneze, kot tudi v cirkadiano urnavanje.

S poskusi na divjih tipih mišk ter mišk z izbitimi geni CAR, PXR in CAR/PXR smo odkrili številne nove aktivatorje jedrnega receptorja CAR (konstitutivni androstanski receptor) kot tudi nove tarčne gene. To je pomembno prispevalo k razumevanju interakcij med ravnovesjem holesterola in presnovo zdravil v jetrih.

ad 2) Računalniška simulacija matematičnega modela sinteze holesterola je izpostavila, da je potrebno veliko število perturbacij sistema, da bi odkrili interakcije med geni. Izpostavila je tudi, da predstavlja genetska variabilnost med osebki (biolška variabilnost) resen problem, ki lahko prekrije razlike med skupinami zaradi tretmajev in tako otežkoča avtomatsko napoved rezultatov iz DNA mikromrež. S pristopi matematičnega modeliranja in simulacij smo tudi ugotovili, da poleg glukokortikoidnega receptorja, pregnanskega X receptorja in konstitutivnega androstanskega receptorja, na urnavanje presnove zdravil v jetrih vpliva še en jedrni receptor, najverjetneje estrogenski receptor.

## 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta<sup>4</sup>

--

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

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<p><i>SLO</i> REŽEN, T, ROZMAN, D. et al., Effect of CAR activation on selected metabolic pathways in normal and hyperlipidemic mouse liver.</p> <p><i>ANG</i> REŽEN, T, ROZMAN, D. et al., Effect of CAR activation on selected metabolic pathways in normal and hyperlipidemic mouse liver.</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Z ekspresijskim profiliranjem in usmerjeno mikromrežo smo pokazali, da ksenobiotik TCPOBOP, ki je aktivator jedrnega receptorja CAR (constitutive androstane receptor), vpliva na signaliziranje, posredovano s PPARalfa in adipocitokinom pri normalnih in hiperlipidemičnih miškah.</p> <p><i>ANG</i> Using gene expression profiling with a dedicated microarray, we show that xenobiotic metabolism, PPAR alpha and adipocytokine signaling, and steroid synthesis are the pathways most affected by xenobiotic TCPOBOP in normal and hyperlipidemic mice.</p>

	Objavljeno v	BMC Genomics, 2009, vol. 10, no. 1, 15 str.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	25838041
2.	Naslov	SLO REŽEN, T., CONTRERAS, J.A., ROZMAN, D. Functional genomics approaches to studies of the cytochrome p450 superfamily
		ANG REŽEN, T., CONTRERAS, J.A., ROZMAN, D. Functional genomics approaches to studies of the cytochrome p450 superfamily
	Opis	SLO Čanek opisuje raziskovalna področja, nova odkritja in nova orodja funkcijske genomike na področju raziskovanja citokromov P450. Najbolj uporabljena metoda je ekspresijsko profiliranje z DNA mikromrežami, ki je zelo pripomoglo k razumevanju vloge citokromov P450 kot tudi njihovega izražanja.
		ANG This manuscript presents research fields, novel findings and new tools developed in the cytochrome P450 field using the functional genomics techniques. The most widely used method is microarray technology, which has already greatly contributed to the understanding of the cytochromes P450 function and expression.
	Objavljeno v	Drug metab. rev. (Softcover ed.), 2007, letn. 39, št. 2, str. 389-399. [COBISS.SI-ID 23098073] JCR IF: 5.579, SE (15/205), pharmacology & pharmacy, x: 2.709
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	23098073
3.	Naslov	SLO BELIČ, A. ROZMAN, D., et al. Investigation of the CYP2C9 induction profile in human hepatocytes by combining experimental and modelling approaches.
		ANG BELIČ, A. ROZMAN, D., et al. Investigation of the CYP2C9 induction profile in human hepatocytes by combining experimental and modelling approaches.
	Opis	SLO S pristopi matematičnega modeliranja in simulacij smo študirali izražanje gena CYP2C9 v človeških hepatocitah, ki so bile tretirane z znanimi CYP2C9 induktorji dehidroepiandrosteronom (DHEA) in sintetičnih glukokortikoidom seksametazonom (DXM). Rezultati kažejo, da poleg GR, PXR in CAR, na uravnavanje izražanja CYP2C9 z DHEA v jetrih vpliva vsaj še en jedrni receptor, najverjetneje estrogenski receptor. Pri uravnavanju gena CYP2C9 je potrebno upoštevati tudi ravnovesje med DHEA sulfatacijo in desulfatacijo.
		ANG We applied modelling and simulation approaches to study CYP2C9 gene expression in human hepatocytes treated with well-known CYP2C9 inducers, the steroid hormone precursor dehydroepiandrosterone (DHEA) and the synthetic glucocorticoid dexamethasone (DXM). Results suggest that in addition to the potent function of GR, PXR and CAR, estrogen receptor as an additional factor, might play a role in CYP2C9 regulation by DHEA. Additionally, the balance of DHEA sulphation-desulphation processes should also be considered in any description of DHEA-induced CYP2C9 profiles.
	Objavljeno v	Current drug metabolism, Dec. 2009, vol. 10, no. 10, str. 1066-1074
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	7564372
4.	Naslov	SLO TAMASI, V., JUVAN, P., BEER, M., ROZMAN, D., MEYER, U. Transcriptional Activation of PPAR by Phenobarbital in the Absence of CAR and PXR
		ANG TAMASI, V., JUVAN, P., BEER, M., ROZMAN, D., MEYER, U. . Transcriptional Activation of PPAR by Phenobarbital in the Absence of CAR and PXR
	Opis	SLO Naši rezultati razlagajo nove vidike delovanja fenobarbitala v jetrih, ki poteka lahko tudi neodvisno od CAR in PXR in sproži interakcije med različnimi z receptorji posredovanimi signalnimi potmi.
		ANG Our results provide further insight into CAR and PXR-independent effects of phenobarbital in the liver and the crosstalk between different nuclear receptor signaling pathways.
	Objavljeno v	Mol. pharm. (Print), 2009, doi: 10.1021/mp9001552. [COBISS.SI-ID 25879001]
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	25879001	
		REŽEN, T., ROZMAN, D. et al. The Sterolgene v0 cDNA microarray : a systemic approach to studies of cholesterol homeostasis and drug

5.	Naslov	SLO	metabolism.
		ANG	REŽEN, T., ROZMAN, D. et al. The Sterolgene v0 cDNA microarray : a systemic approach to studies of cholesterol homeostasis and drug metabolism.
Opis		SLO	Z originalno mikromrežo Sterolgene v0 smo zasledili pomembne spremembe ravnovesja holesterola in presnove zdravil, ki jih je povzročila prehrana, zdravila in vnetje. Serija cDNA mikromrež Sterolgene predstavlja originalno ciljno orodje, ki omogoča cenovno ugodne študije ravnovesja holesterola in presnove zdravil.
		ANG	Using the Sterolgene v0 microarray we were able to detect important changes in cholesterol homeostasis and drug metabolism caused by diet, drugs and inflammation. Fundamentally, the Sterolgene series of cDNA microarrays represents an original and dedicated tool, enabling focused and cost effective studies of cholesterol homeostasis and drug metabolism.
	Objavljeno v	BMC Genomics, 2008, letn. 9, št. 1, str. [1-16] 76.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	23814361	

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Državna nagrada v znanosti: Zoisovo priznanje Republike Slovenije (2009) za pomembne dosežke na področju biokemije in molekularne biologije.
		ANG	Slovenian science award: The Zois award of Republic Slovenia (2009) for important achievements in the field of biochemistry and molecular biology.
Opis		SLO	Raziskave D. Rozman spadajo na področje biokemije in molekulske biologije, v novjšem času pa se posveča proučevanju funkcijske genomike. Pomembni in mednarodno odmevni so njeni prispevki k razumevanju uravnavanja presnove steroidov, še posebej holesterola in nekaterih steroidnih hormonov. Z vpeljavo tehnologije DNA-čipov v slovenski prostor in izdelavo izvirnega DNA-čipa je D. Rozman veliko prispevala k razvoju novih metod pogenomskega obdobja pri nas.
		ANG	The research of D. Rozman belongs to the field of biochemistry and molecular biology and in recent years as well functional genomics. Important international impact has achieved her works concerning regulation of steroid metabolism, particularly cholesterol and some steroid hormones. By introducing micorarray technology to the Slovenian research space and by producing an original DNA-microarray, D. Rozman importantly contributed to development of novel post-genome methods in Slovenia.
	Šifra	E.01 Domače nagrade	
	Objavljeno v	<a href="http://www.mvzt.gov.si/">http://www.mvzt.gov.si/</a> .	
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela	
	COBISS.SI-ID	1	
2.	Naslov	SLO	ZNANSTVENA KOORDINATORICA FP6 EU projekta STEROLTALK
		ANG	Management. SCIENTIFIC COORDINATOR of the FP6 EU project STEROLTALK
Opis		SLO	Gre za 3-letni projekt STREP s področja funkcijske genomike, katerega cilj je vzpostaviti originalna orodja za sistemske študije homeostaze holesterola in presnove zdravil in ta orodja uporabiti za osnovne raziskave kot tudi za proučevanje vpliva novih zdravil, hipolipidomikov z novim prijemališčem (Lek, d.d). Projekt vključuje 10 partnerjev, od tega 3 slovenske: V okviru UL tri fakultete (MF, FE, FRI), malo podjetje Crea, d.d. in farmacevtsko družbo Lek, d. (D.1.; <a href="http://www.steroltalk.net">http://www.steroltalk.net</a> )
		ANG	This is a 3-year functional genomics STREP project. It aims to establish original tools for the systemic studies of cholesterol homeostasis and drug metabolism. These tools will be applied not only in basic research but also in applied research in new hypolipidemic drug discovery for Lek pharmaceuticals. The project includes 10 partners, from these 3 from



		Slovenia: from University of Ljubljana three faculties (MF, FE, FRI), SME company Crea, d.o.o. and Pharmaceutical Company Lek, d.d . ( <a href="http://www.steroltalk.net">http://www.steroltalk.net</a> )
Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
Objavljeno v	<a href="http://www.steroltalk.net">http://www.steroltalk.net</a>	
Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela
COBISS.SI-ID	2	
3.	Naslov	SLO Vodenje Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe CFGBC ( <a href="http://cfgbc.mf.uni-lj.si/">http://cfgbc.mf.uni-lj.si/</a> ) na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani.
		ANG Management of Centre for Functional genomics and Bio-Chips ( <a href="http://cfgbc.mf.uni-lj.si/">http://cfgbc.mf.uni-lj.si/</a> ) at Faculty of Medicine, University of Ljubljana.
Opis	SLO CFGBC sestavlja 16 članic z akademskih, raziskovalnih in kliničnih institucij ter farmacevtske industrije. Namen centra je zagotavljati slovenski raziskovalni in uporabniški sferi infrastrukturo in znanje najmodernejših po-genomskih tehnologij za raziskave genoma.	
	ANG CFGBC consists of 16 institutions from academia, research and clinical institutions, together with pharmaceutical industry. The goal of CFGBC is to allow the Slovenian researchers and users the access to the modern infrastructure and knowledge of the po-genome technologies.	
Šifra	D.07	Vodenje centra/laboratorija
Objavljeno v	<a href="http://cfgbc.mf.uni-lj.si/">http://cfgbc.mf.uni-lj.si/</a>	
Tipologija	2.25	Druge monografije in druga zaključena dela
COBISS.SI-ID	3	
4.	Naslov	SLO URLEB, U. ROZMAN, D. et al. Heterocyclic compounds : WO2007/073935 A1
		ANG URLEB, U. ROZMAN, D. et al. Heterocyclic compounds : WO2007/073935 A1
Opis	SLO Skupaj s sodelavci Lek, d.d smo razvili nova potencialna zdravila za zniževanje ravni holesterola pri človeku.	
	ANG Together with Lek Pharmaceuticals we developed novel potential drugs for treatment of hypercholesterolemia in humans.	
Šifra	F.32	Mednarodni patent
Objavljeno v	World Intellectual Property Organization, 2007; Geneve. 37 str.	
Tipologija	2.24	Patent
COBISS.SI-ID	1349980	
5.	Naslov	SLO Predsednica org. in znanstvenega odbora 15th International Conference on Cytochromes P450: Biochemistry, Biophysics and Functional Genomics.
		ANG Head of the Org. and Scientific Committee of the 15th International Conference on Cytochromes P450: Biochemistry, Biophysics and Functional Genomics.
Opis	SLO Gre za mednarodno srečanje za raziskave encimov naddružine citokromov P450, ki so vključeni v presnovo zdravil kot tudi v mnoge endogene procese (sinteza holesterola, žolčnih kislin, steroidnih hormonov, vitamina D, etc.). Srečanja potekajo vsaki dve leti, v Sloveniji je bilo organizirano prvič. s preko 300 udeleženci iz 32 držav.	
	ANG This is an international biannual meeting of scientists from the cytochrome P450 research field that was organized in Slovenia for the first time. The cytochromes P450 superfamily includes major drug metabolizing enzymes in mammals and also several endogenous enzymes involved in cholesterol, bile acid, steroid hormones, vitamin D, etc., synthesis. The meeting hosted over 300 participants from 32 countries.	
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
Objavljeno v	<a href="http://www.albatros-bled.com/icc2007/">http://www.albatros-bled.com/icc2007/</a>	
Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
COBISS.SI-ID	4	

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>Z</sup>



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

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

SLO

Odkritje novih znanstvenih spoznanj. Motnje homeostaze holesterola so eden od ključnih dejavnikov za nastanek hiperlipidemij in pojavnosti kardiovaskularnih obolenj. Z uporabo globalnih pristopov (tehnologija DNA čipov) bomo raziskali molekularne mehanizme in interakcije, kar bo pomembno prispevalo k celostnemu razumevanju homeostaze holesterola. Naše bazične raziskave so mednarodno odmevne, kar je razvidno iz spiska publikacij in citiranosti.

Izpopolnitev oziroma razširitev metodološkega instrumentarija. V slovenski prostor smo uvedli tehnologijo DNA čipov in skupaj s partnerji Slovenskega konzorija za bio-čipe tudi proskrbeli ustrezno infrastrukturo.

Razvoj svojega temeljnega raziskovanja. Zgoraj omenjena znanstvena spoznanja spadajo v kategorijo temeljnih znanstvenih spoznanj s področja biokemije in molekularne biologije in funkcijske genomike. Publikacije zadnjih let predhodnih projektov so plod lastnega temeljnega raziskovanja v sodelovanju z mednarodnimi partnerji.

Razvoj drugih temeljnih znanosti. Predloženi projekt je izrazito interdisciplinarne narave. Uporablja nova orodja funkcijske genomike. Poleg novih osnovnih spoznanj s področja biokemije in molekularne biologije, se vklaplja v domeno bioinformatike in matematičnega modeliranja. Pričakujemo, da bodo imele v tem projektu načrtovane raziskave tudi vpliv na vsa tri omenjena področja.

Razvoj aplikativnega raziskovanja. Iskanje novih hipolipidemikov s ciljem zniževanja ravni holesterola ostaja tržno zanimivo področje farmacevtske industrije. Predhodni projekt je privedel do trajnega sodelovanja s farmacevtsko družbo Lek, ki temeljna spoznanja naših raziskav uporablja pri testiranju novih učinkovin. Lek je tudi partner predlaganega projekta.

Razvoj novih tehnologij. Predložene raziskave bodo pripomogle k širši uporabi in razvoju tehnologije DNA čipov v Sloveniji.

ANG

Discovery of Novel Scientific Findings. Disorders in cholesterol homeostasis are one of the main factors in the development of hyperlipidemias and origin of cardio-vascular diseases. By applying global approaches (DNA chip technology), molecular mechanisms and cross-talks will be assessed, thereby importantly contributing to a global understanding of cholesterol homeostasis and its cross-talks. Our basic research attained international recognition, which is evident from the list of publications and the citation index.

Improving and Enlarging Methodology Tools. We introduced the DNA chip technology into the Slovenian research sphere, and together with other consortium members and partners from industry also provided the necessary infrastructure.

Development of Own Basic Research. Scientific findings stated above belong to the category of fundamental scientific findings in the field of biochemistry and molecular biology as well as functional genomics. Publications of the last years of the previous project are the result of own basic research in cooperation with international partners.

Development of Other Fundamental Sciences. The proposed project is explicitly of interdisciplinary character. The newest tools of functional genomics are applied, and besides offering fundamental knowledge in the basic field of biochemistry and molecular biology it also reaches into the domain of bioinformatics and mathematical modeling. It is expected that investigations planned in present project will exert an influence on all three fields stated.

Development of Applicative Research. Searching for new hypolipidemics with the aim of lowering the cholesterol level remains a commercially interesting field of pharmaceutical industry. The previous project resulted in permanent cooperation with the pharmaceutical company Lek, who implement the basic findings of our research. Lek is also a partner in the

proposed project.

Development of New Technologies. The proposed research will contribute to further development of DNA microarray technology in Slovenia.

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

SLO

Mnoga obolenja pri človeku so rezultat porušenih homeostatskih mehanizmov. Projekt »Funkcijska genomika kompleksne regulatorne mreže homeostaze holesterola« (CHOLNET) izvaja po-genomske raziskave ravnovesja holesterola in presnove zdravil, ki vključujejo tudi cirkadični aspekt uravnavanja metaboličnih procesov. Raziskava povezuje področje funkcijske genomike z biomedicino in biotehnologijo, s končnim ciljem prispevati k izboljšanju človekovega zdravja v Sloveniji kot tudi v svetu.

Projekt CHOLNET se izvaja v okviru Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe (CFGBC).

CFGBC je konzorcijsko osnovana raziskovalna in učna baza slovenskega nacionalnega pomena, ki deluje na Medicinski fakulteti UL v okviru Mreže infrastrukturnih raziskovalnih centrov Univerze v Ljubljani. Raziskovalci projekta CHOLNET, ki izvajajo študije analize transkriptoma, informatične obdelave podatkov ter rudarjenja v podatkovnih zbirkah za omenjeni projekt, delujejo tudi kot svetovalci in tutorji šna številnih drugih projektih, ki se izvajajo v okviru CFGBC. Preko te dejavnosti projekt CHOLNET pomembno prispeva k izobraževanju slovenskih strokovnjakov na področju funkcijske genomike in tehnologije mikromrež, d abi zadostili potrebam farmacevtske industrije in kliničnih ustanov.

ANG

Many human diseases are caused by disturbances of homeostasis. The project "Functional genomics of the complex regulatory network of cholesterol homeostasis« (CHOLNET) proposes an innovative research focused on integrating post-genomic research by studying the complex regulatory network of drug-disturbed cholesterol homeostasis, that is also under the circadian control. It links research in functional genomics with biomedical and biotechnological approaches, with the aim to contribute to improved human health in Slovenia and in the world.

The project CHOLNET is performed within the Centre for Functional Genomics and Bio-Chips. CFGBC is a consortium based research and education institution of a Slovenian national importance, that resides at the Faculty of Medicine UL and also within the Network of Research and Infrastructure Centres of University of Ljubljana. Researchers of CHOLNET that perform transcriptome and bioinformatic analyses and data mining approaches for the above project, consult or act as tutors also for several other projects that are performed within CFGBC. With these activities the project CHOLNET importantly contributes to education of Slovenian researchers in the field of functional genomics and microarray technologies, to fulfill the needs of pharmaceutical industry and clinical institutions.

## 10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>
	Zastavljen cilj <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>
	Zastavljen cilj <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text"/>

<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

**11. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
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"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
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"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki<sup>11</sup>**

1.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>



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

## 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 6., 7. in 8. 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
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

### Podpisi:

Damjana Rozman	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

18.4.2010

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/128

<sup>1</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri 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> Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, 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](#)

<sup>6</sup> Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta 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. [Nazaj](#)

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

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

14-A3-26-29-12-45-80-A6-5F-0C-00-31-EA-3D-5B-70-B2-AD-8F-92