

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/56



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

|  |   |
|--|---|
| <b>Šifra projekta</b>                          | J3-2356   |
| <b>Naslov projekta</b>                         | Izrazanje in funkcionalna analiza nekodirajočih RNA pri parkinsonovi bolezni  |
| <b>Vodja projekta</b>                          | 15813 Boris Rogelj  |
| <b>Tip projekta</b>                            | J Temeljni projekt  |
| <b>Obseg raziskovalnih ur</b>                  | 4173  |
| <b>Cenovni razred</b>                          | C   |
| <b>Trajanje projekta</b>                       | 05.2009 - 04.2012   |
| <b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>       | 2451 ZAVOD BIOMEDICINSKA RAZVOJNO INOVACIJSKA SKUPINA   |
| <b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b> | 106 Institut "Jožef Stefan"<br>381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta<br>787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo |
| <b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>  | 3 MEDICINA<br>3.03 Nevrobiologija   |
| <b>Družbeno-ekonomski cilj</b>                 | 13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)  |

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS<sup>1</sup>

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| <b>Šifra</b>      | 3.01                   |
| <b>- Veda</b>     | 3 Medicinske vede      |
| <b>- Področje</b> | 3.01 Temeljna medicina |

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

SLO

Parkinsonova bolezen je nevrodegenerativna bolezen bazalnih ganglijev, ki se manifestira kot ritmični tremor, mišična rigidnost in upočasnjena gibljivost, kasneje pa jo lahko spremljajo tudi kognitivne in vedenjske motnje, npr. demenca. Čedalje več je dokazov, da so nekodirajoče RNA vpletene v procese nevrodegeneracije, med

drugim pri Parkinsonovi bolezni. Še posebej so zanimive mikro RNA (miRNA), ki uravnavajo izražanje proteinskih genov. V okviru projekta smo proučevali potencialno vlogo miRNA v degeneraciji dopaminergičnih nevronov na mišjem modelu Parkinsonove bolezni. Izražanje 599 miRNA v desnih (tretiranih) možganskih jedrih smo analizirali s sistemom NanoString nCounter (NanoString, Seattle, ZDA). S statistično analizo smo identificirali tiste miRNA, katerih izražanje se je najbolj spreminjalo znotraj skupin, žrtvovanih ob različnih časih, in jih sedem (mmu-miR-296-5p, -34b-5p, -34b-3p, -34c, -511, -720, and -23a) izbrali za nadaljnjo analizo. Profil izražanja smo potrdili tudi z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času s sistemoma miRCURY LNA (Exiqon, Vedbaek, Danska) ali miScript (Qiagen, Venlo Nizozemska). Nivoji vseh analiziranih miRNA so dobro korelirali s tistimi, ki so določena z globalno analizo izražanja. Trenutno poteka proces primerjalne analize izražanja izbranih miRNA v tretiranih in netretiranih ganglijih individualnih živali, s čimer si obetamo pridobiti podatke o biološki relevantnosti zaznanih sprememb izražanja.

ANG

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by shaking, rigidity and slowness of movement, often followed by cognitive and behavioral anomalies (e.g., dementia). There is mounting evidence of non-coding RNAs' involvement in a variety of neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease. Among these microRNAs (miRNAs) regulating expression of protein coding genes are especially of interest. To study the potential role of miRNAs in dopaminergic neurodegeneration we induced parkinsonism in mice. Global miRNA expression (i.e., for 599 endogenous miRNAs) in the *treated* brain nuclei was analyzed using NanoString nCounter system (NanoString, Seattle, WA, USA). Statistical analysis was performed to identify miRNAs whose expression varied most between the time groups and 7 (mmu-miR-296-5p, -34b-5p, -34b-3p, -34c, -511, -720, and -23a) were chosen for further analysis. Their expression patterns were verified by qPCR using miRCURY LNA PCR system (Exiqon, Vedbaek, Denmark) or miScript PCR system (Qiagen, Venlo Netherlands). Expression levels of all miRNAs assayed correlated well with data collected during global expression analysis. We have recently started comparing the levels of chosen miRNAs in treated and untreated nuclei for individual animals to identify biologically significant changes.

#### 4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>3</sup>

Parkinsonova bolezen je neurodegenerativna bolezen bazalnih ganglijev, ki se manifestira kot ritmični tremor, mišična rigidnost in upočasnjena gibljivost, kasneje pa jo lahko spremljajo tudi kognitivne in vedenjske motnje, npr. demenca. Simptomi so posledica degeneracije in odmiranja dopaminergičnih nevronov v srednjih možganih, a vzroki ostajajo nepojasnjeni. Parkinsonizem lahko v poskusnih živalih simuliramo z uporabo nevrotoksinov, kot sta 6-hidroksidopamin (6-OHDA) in 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), ki selektivno izzovejo smrt dopaminergičnih nevronov.

Čedalje več je dokazov, da so nekodirajoče RNA vpletene v procese neurodegeneracije, med drugim pri Parkinsonovi bolezni. Še posebej so zanimive mikro RNA (miRNA), ki uravnavajo izražanje proteinskih genov. Tako je na primer nivo izražanja miR-133b, ki je specifična za dopaminergične nevrone, nižji pri bolnikih in mišjih modelih Parkinsonove bolezni (Kim et al., 2007). Ta miRNA je domnevno odgovorna za diferenciacijo in vzdrževanje identitete dopaminergičnih nevronov. Nedavno so ugotovili, da je nivo izražanja druge mikro RNA, miR-34, znižan v zgodnjih fazah Parkinsonove bolezni (Minones-Moyano et al., 2011). Z utišanjem endogenih miR-34b/c v celičnih kulturah dopaminergičnih nevronov so uspeli izzvati okvaro funkcije mitohondrijev, kar je privedlo v oksidativni stres. Tarčne informacijske RNA miR-34b/c sicer niso znane, a so opazili premosorazmernost izražanja DJ1 ter Parkina (proteinov, povezanih s familiarnimi oblikami Parkinsonove bolezni) z izražanjem miR-34b/c v možganih parkinsonikov. Ob utišanju miR-34 v

možganih vinske mušice so opazili, da globalni profil izražanja genov spominja na tistega pri pospešenem staranju, medtem ko je ekotipično izražanje iste miRNA izzvalo podaljšanje življenjske dobe osebkov (Liu N et al., 2012). miR-7 in miR-153 neposredno nadzirata izražanje gena za  $\alpha$ -sinuklein (Doxakis, 2010), proteina, ki tvori karakteristične agregate v citoplazmi živčnih celic parkinsonikov. Zelo verjetno so v patološke spremembe pri Parkinsonovi bolezni vpletene še druge miRNA (Mouradian, 2012).

V okviru projekta smo proučevali potencialno vlogo miRNA v degeneraciji dopaminergičnih nevronov na mišjem modelu Parkinsonove bolezni. Simptome, karakteristične za parkinsonizem, smo pri živalih izzvali s stereotaktičnim vbrižgavanjem 6-OHDA v desno stran srednjih možganov. Živali smo žrtvovali ob petih različnih časovnih točkah po tretiranju (tj. po 4, 8, 12 ali 24 urah in po 7 dneh). Iz levih in desnih striatumov in substance nigre smo ločeno izolirali celokupno RNA, vključno z nizkomolekularno frakcijo. Integriteto RNA smo ocenili z mikrofluidnim elektroforeznim sistemom. Izražanje 599 miRNA v desnih (tretiranih) možganskih jedrih smo analizirali s sistemom NanoString nCounter (NanoString, Seattle, ZDA) pri miših, ki smo jih žrtvovali po 8, 12 in 24 urah po prejemu 6-OHDA. S statistično analizo smo identificirali tiste miRNA, katerih izražanje se je najbolj spreminjalo znotraj skupin, žrtvovanih ob različnih časih, in jih sedem (mmu-miR-296-5p, -34b-5p, -34b-3p, -34c, -511, -720, and -23a) izbrali za nadaljnjo analizo. Profil izražanja smo potrdili tudi z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času s sistemoma miRCURY LNA (Exiqon, Vedbaek, Danska) ali miScript (Qiagen, Venlo Nizozemska). Nivoji vseh analiziranih miRNA so dobro korelirali s tistimi, določenimi z globalno analizo izražanja. Trenutno poteka proces primerjalne analize izražanja izbranih miRNA v tretiranih in netretiranih ganglijih individualnih živali, s čimer si obetamo pridobiti podatke o biološki relevantnosti zaznanih sprememb izražanja.

Kot rezultat projekta smo v reviji *Biotechnology Advances*, ki se uvršča med najvplivnejše revije na področju biotehnologije in aplikativne mikrobiologije, objavili pregledni članek o biologiji in aplikacijah mikro RNA. V publikaciji podrobno predstavljamo biogenezo in domnevne mehanizme delovanja miRNA ter njihovo vlogo pri uravnavanju številnih raznolikih bioloških procesov evkariontov. Pojasnjujemo, kako spremembe v izražanju endogenih miRNA vodijo v bolezenska stanja, in opisujemo načine za terapevtsko uravnavanje aktivnosti miRNA. Posvečamo se tudi potencialnemu izkoriščanju miRNA za celično inženirstvo, npr. pri uravnavanju izražanja transgenov, pri izboljšavah gostiteljskih celic za proizvodnjo rekombinantnih proteinov in za doseganje dediferenciacije celic (indukcijo pluripotencije).

Bratkovič T, Glavan G, Štrukelj B, Živin M, Rogelj B. **Exploiting microRNAs for cell engineering and therapy.** *Biotechnol Adv.* 2012, 30(3): 753-765.

Doxakis E. **Post-transcriptional regulation of alpha-synuclein expression by mir-7 and mir-153.** *J Biol Chem.* 2010, 285(17): 12726-12734.

Kim J, Inoue K, Ishii J, Vanti WB, Voronov SV, Murchison E, Hannon G, Abeliovich A. **A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons.** *Science.* 2007, 317(5842): 1220-1224.

Liu N, Landreh M, Cao K, Abe M, Hendriks GJ, Kennerdell JR, Zhu Y, Wang LS, and Bonini NM. **The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in Drosophila.** *Nature* 2012, 482 (7386): 519-523.

Minones-Moyano E, Porta S, Escaramis G, Rabionet R, Iraola S, Kagerbauer B, Espinosa-Parilla Y, Ferrer I, Estivill X, and Marti E. **MicroRNA profiling of Parkinson's disease brains identifies early downregulation of miR-34b/c which modulate mitochondrial function.** *Hum Mol Genet* 2011, 20 (15): 3067-3078.

Mouradian MM. **MicroRNAs in Parkinson's disease.** *Neurobiol Dis* 2012, 46(2): 279-284.

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

Projekt je bil uspešen. V okvirju tega projekta smo objavili sedem člankov povezanih z biologijo RNA pri nevrodegenerativnih boleznih ter izvedli veje število predavanj.

## 6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>5</sup>

Ni bilo sprememb programa raziskovalnega projekta.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

|            |                                  | Znanstveni dosežek  |   |
|------------|----------------------------------|---|---|
| 1.         | COBISS ID                        | 3197041   | Vir: COBISS.SI  |
|            | Naslov                           | SLO   | Upraba mikro RNA pri celičnem inženiringu in terapiji   |
|            |                                  | ANG   | Exploiting microRNAs for cell engineering and therapy   |
|            | Opis                             | SLO   | MicroRNAs (miRNAs) so razred malih nekodirajočih RNA, ki, pri evkariontih delujejo v utišanju izražanja genov. miRNA v kompleksu s partnerskimi proteini pripelje do razgradnje ali utišanja tarčne mRNA. Bioinformatične napovedi in rezultati laboratorijskih raziskav kažejo, da miRNA nadzirajo izražanje precejšnjega deleža beljakovin, kar pomeni, da miRNA sodelujejo pri uravnavanju večine bioloških procesov. V tem preglednem članku smo opisali biološke lastnosti miRNA, ter predstavili primere manipulacije njihovega izražanja v smeri celičnega inženiringa ali razvoja terapij.  |
|            |                                  | ANG   | MicroRNAs (miRNAs) form a large class of non-coding RNAs that function in repression of gene expression in eukaryotes. By recognizing short stretches of nucleotides within the untranslated regions of mRNAs, miRNAs recruit partner proteins to individual transcripts, leading to mRNA cleavage or hindering of translation. Bioinformatic predictions and a wealth of data from wet laboratory studies indicate that miRNAs control expression of a large proportion of protein-coding genes, implying involvement of miRNAs in regulation of most biologic processes. In this review we discuss the biology of miRNAs and present examples of how manipulation of miRNA expression or activity can be exploited to attain the desired phenotypic traits in cell engineering as well as achieve therapeutic outcomes in treatment of a diverse set of diseases. |
|            | Objavljeno v                     | Pergamon; Biotechnology advances; 2012; Vol. 30, issue 3; str. 753-765; Impact Factor: 9.646; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; A': 1; WoS: DB; Avtorji / Authors: Bratkovič Tomaž, Glavan Gordana, Štrukelj Borut, Živin Marko, Rogelj Boris |   |
| Tipologija | 1.02 Pregledni znanstveni članek |   |   |
| 2.         | COBISS ID                        | 24989735  | Vir: COBISS.SI  |
|            | Naslov                           | SLO   | Biologija in aplikacije malih nukleolarnih RNA  |
|            |                                  | ANG   | Biology and applications of small nucleolar RNAs  |
|            | Opis                             | SLO   | Male nukleolarne RNA (snoRNAs) sestavljajo skupino nekodirajočih RNA, ki so vključene v posttranskripcijske spremembe ribosomskih (rRNA) in malih jedrnih RNA (snRNA). Vendar pa so pred kratkim odkrili številne tkivno specifične snoRNAs, ki ne vežejo rRNA in snRNA. Te 'netipične' snoRNA lahko vplivajo na modifikacijo mRNA in s tem na prepisovanje mRNA v proteine. V tem preglednem članku smo opisali biogenezo snoRNA in v luči nedavnih zanimivih odkritij razširili opis njihovih funkcij. Prav tako smo razpravljali o možnosti rekombinantnih snoRNAs, ki se uporabljajo v uravnavanju izražanja genov.   |
|            |                                  | ANG   | Small nucleolar RNAs (snoRNAs) constitute a group of non-coding RNAs principally involved in posttranscriptional modification of ubiquitously expressed ribosomal and small nuclear RNAs. However, a number of tissue-specific snoRNAs have recently been identified that apparently do not target conventional substrates and are presumed to guide processing of primary transcripts of protein-coding genes, potentially expanding the diapason of regulatory RNAs that control translation of mRNA to proteins. Here, we review biogenesis of snoRNAs and redefine their function in light of recent exciting discoveries. We also discuss the potential of recombinant snoRNAs to be used in modulation of gene expression.  |
|            |                                  |   | Birkhäuser; Cellular and molecular life sciences; 2011; Vol. 68, no. 23; str.   |

|    |              |   |  |
|----|--------------|---|--|
|    | Objavljeno v | 3843-3451; Impact Factor: 6.570; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; WoS: CQ, DR; Avtorji / Authors: Bratkovič Tomaž, Rogelj Boris   |  |
|    | Tipologija   | 1.02 Pregledni znanstveni članek  |  |
| 3. | COBISS ID    | 23645223  | Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO   | Napake v jedrnem transportu povzročijo akumulacijo TDP-43 v citoplazmi   |
|    |              | ANG   | Nuclear import impairment causes cytoplasmic trans-activation response DNA-binding protein accumulation and is associated with frontotemporal lobar degeneration   |
|    | Opis         | SLO   | Ugotovili smo pot vnosa TDP-43 v jedro s pomočjo karioferina beta 1. Zmanjšanje izražanja jedrnih transportnih proteinov, ki so v kaskadi karioferina beta 1, povzroči kopičenje TDP-43 v citoplazmi. Pri pregledu izražanja jedrnih transportnih proteinov v tkivih pacientov z FTLD smo ugotovili, da je izražanje proteina CAS (cell apoptosis susceptibility protein) bistveno manjše, kar lahko vpliva na kopičenje TDP-43 v citoplazmi. Ta ugotovitev nakazuje, da so motnje v jedrskem transportu TDP-43 eden od temeljnih vzrokov za proteinopatije TDP-43.  |
|    |              | ANG   | We have identified that TDP-43 is imported into the nucleus via the Karyopherin beta 1 pathway and that knockdown of members of the pathway can lead to cytoplasmic accumulation of TDP-43. We have also observed that one of the members of the pathway, CAS (cell apoptosis susceptibility protein) is greatly reduced in the post-mortem brain tissue of patients who had FTLD, which may be one of the reasons for cytoplasmic TDP-43 accumulation in this disease. This finding suggests that the disturbance in the nuclear transport of TDP-43 could be one of the root causes of TDP-43 proteinopathies. |
|    | Objavljeno v | Macmillan Journals; Brain; 2010; Issue 6, Vol. 133; str. 1763-1771; Impact Factor: 9.230; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.572; A': 1; WoS: RT, RU; Avtorji / Authors: Nishimura Agnes L., Župunski Vera, Rogelj Boris  |  |
|    | Tipologija   | 1.01 Izvirni znanstveni članek  |  |
| 4. | COBISS ID    | 24751911  | Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO   | Inkluzije optineurina se pojavljajo v manjšem številu TDP-43 pozitivnih ALS in FTLD-TDP primerov in so le redko opazni pri drugih nevrodegenerativnih boleznih   |
|    |              | ANG   | Optineurin inclusions occur in a minority of TDP-43 positive ALS and FTLD-TDP cases and are rarely observed in other neurodegenerative disorders   |
|    | Opis         | SLO   | V tem članku smo ugotovljali povezanost inkluzij proteina optineurina z različnimi nevrodegenerativnimi boleznimi, vključno s PB. Z imunohistokemijskimi in biokemijskimi metodami smo ugotovili, da so inkluzije optineurina pojavljajo v manjšem deležu ALS in FTLD-TDP primerov ter da se le redko pojavljajo v drugih nevrodegenerativnih boleznih.  |
|    |              | ANG   | We have analysed the incidence of optineurin inclusions in different neurodegenerative disorders including PD. Using immunohistochemistry and western blotting, we have shown that optineurin inclusions are found in a minority of ALS and FTLD-TDP cases and that they are very rare in other neurodegenerative diseases.  |
|    | Objavljeno v | Springer-Verlag; Acta Neuropathologica; 2011; Vol. 121, no. 4; str. 519-527; Impact Factor: 9.320; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.44; A'': 1; A': 1; WoS: RT, RU, TM; Avtorji / Authors: Hortobágyi Tibor, Troakes Claire, Nishimura Agnes L., Vance Caroline, Swieten John V. van, Seelaar Harro, King Andrew, Al-Sarraj Safa, Rogelj Boris, Shaw Christopher E. |  |

|    |              |  |   |
|----|--------------|--|---|
|    | Tipologija   | 1.01 Izvirni znanstveni članek   |   |
| 5. | COBISS ID    | 8549204  | Vir: COBISS.SI  |
|    | Naslov       | SLO  | Analiza alternativnega spajanja v človeških možganih pri staranju in neurodegeneraciji  |
|    |              | ANG  | Analysis of alternative splicing associated with aging and neurodegeneration in the human brain   |
|    | Opis         | SLO  | Pri neurodegeneraciji je starost oziroma staranje najpomembnejši dejavnik tveganja, vendar pa se vpliv staranja ali neurodegeneracije na izražanje genov v človeških možganih najpogosteje študira ločeno. V tem članku smo analizirali spremembe v nivoju transkripcije in alternativnega spajanja v temporalnem korteksu posameznikov različnih starosti, ki so bili kognitivno normalni ali prizadeti s frontotemporalno lobarno degeneracijo (FTLD) ali Alzheimerjevo bolezenijo (AD). Pri kognitivno normalnih posameznikih smo ugotovili s starostjo povezane spremembe v alternativnem spajanju ter, da so enake spremembe pojavljajo pri 95 odstotkih posameznikov z FTLD ali AD, neodvisno od njihove starosti. Te spremembe so v skladu s povečanim alternativnim spajanjem, odvisnim od proteina PTB (polypyrimidine tract binding protein). Ugotovili smo tudi bolezensko specifične spremembe alternativnega spajanja, ki so bile prisotne pri osebah z FTLD ali AD, vendar ne v kognitivno normalnih posameznikih. Te spremembe so se skladale z zmanjšano regulacijo alternativnega spajanja s proteinom NOVA (nevro-onkološko ventralni antigen), ki je tudi imel zmanjšano izražanje v jedrih. Dramatično zmanjšanje izražanja nevronskega genov je povezano z boleznijo medtem, ko je pri staranju opaženo skromno zmanjšanje izražanja glijalnih in nevronskega genov. Čeprav naši podatki kažejo, da se s starostjo povezane spremembe alternativnega spajanja uravnavajo neodvisno od sprememb na nivoju transkriptoma, se njun vpliv opazi na izražanju genov s podobnimi funkcijami, kot na primer genov presnove ali popravljanja DNA. V tej raziskavi ugotovljene spremembe alternativnega spajanja opisujejo novo zvezo med staranjem in neurodegeneracijo. |
|    |              | ANG  | Age is the most important risk factor for neurodegeneration; however, the effects of aging and neurodegeneration on gene expression in the human brain have most often been studied separately. Here, we analyzed changes in transcript levels and alternative splicing in the temporal cortex of individuals of different ages who were cognitively normal, affected by frontotemporal lobar degeneration (FTLD), or affected by Alzheimer's disease (AD). We identified age-related splicing changes in cognitively normal individuals and found that these were present also in 95% of individuals with FTLD or AD, independent of their age. These changes were consistent with increased polypyrimidine tract binding protein (PTB)-dependent splicing activity. We also identified disease-specific splicing changes that were present in individuals with FTLD or AD, but not in cognitively normal individuals. These changes were consistent with the decreased neuro-oncological ventral antigen (NOVA)-dependent splicing regulation, and the decreased nuclear abundance of NOVA proteins. As expected, a dramatic down-regulation of neuronal genes was associated with disease, whereas a modest down-regulation of glial and neuronal genes was associated with aging. Whereas our data indicated that the age-related splicing changes are regulated independently of transcript-level changes, these two regulatory mechanisms affected expression of genes with similar functions, including metabolism and DNA repair. In conclusion, the alternative splicing changes identified in this study provide a new link between aging and neurodegeneration.  |
|    | Objavljeno v | Cold Spring Harbor Laboratory Press; Genome research; 2011; Vol. 21, no. 10; str. 1572-1582; Impact Factor: 13.608; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, DB, KM; Avtorji / Authors: Tollervey James R., Wang Zhen, Hortobágyi Tibor, Witten |   |

|            |  |
|------------|--|
|            | Joshua T., Zarnack Kathi, Kayikci Melis, Clark Tyson, Schweitzer Anthony C., Rot Gregor, Curk Tomaž, Zupan Blaž, Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Ule Jernej |
| Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek   |

### 8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

| Družbeno-ekonomski dosežek |   |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|----------------------------|---|---|----------|----------------|--------|------------|---|------------|--|------|------------|---|------------|--|-------|--|--|--------------|---|--|------------|---|--|
| 1.                         | <table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>23675687</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Familijalne mutacije v RNA vezavnem proteinu FUS povzročajo spremembo celične lokalizacije proteina</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Familial mutations in the RNA binding gene FUS result in cellular mislocalisation of the protein</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Na tem referatu smo poročali o mutacijah v FUS, ki so ugotovljene pri pacientih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). FUS je jedrski protein, katerega poglavitna funkcija je v metabolizmu RNA (spajanje in izražanje mRNA, miRNA biogeneza), itn). Določitev mutacij v FUS in hkrati odkritje mutacij v TDP-43, drugem pomembnem proteinu pri ALS, kaže na funkcionalni pomen RNA procesiranja pri neurodegenerativnih boleznih.</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>On this conference we reported mutations of FUS associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). FUS is a nuclear protein, whose main known function is in metabolism of RNA (splicing and expression of mRNA, miRNA biogenesis, etc.). This finding suggests the increasing importance of RNA metabolism in neurodegenerative diseases, especially as TDP-43, another ALS associated protein has similar characteristics.</td> </tr> <tr> <td>Šifra</td> <td colspan="2">B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci</td> </tr> <tr> <td>Objavljeno v</td> <td colspan="2">Association of British Neurologists; [Final programme &amp; abstract book]; 2010; Str. 58; Avtorji / Authors: Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Hortobágyi Tibor</td> </tr> <tr> <td>Tipologija</td> <td colspan="2">1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci</td> </tr> </table> | COBISS ID   | 23675687 | Vir: COBISS.SI | Naslov | <i>SLO</i> | Familijalne mutacije v RNA vezavnem proteinu FUS povzročajo spremembo celične lokalizacije proteina | <i>ANG</i> | Familial mutations in the RNA binding gene FUS result in cellular mislocalisation of the protein | Opis | <i>SLO</i> | Na tem referatu smo poročali o mutacijah v FUS, ki so ugotovljene pri pacientih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). FUS je jedrski protein, katerega poglavitna funkcija je v metabolizmu RNA (spajanje in izražanje mRNA, miRNA biogeneza), itn). Določitev mutacij v FUS in hkrati odkritje mutacij v TDP-43, drugem pomembnem proteinu pri ALS, kaže na funkcionalni pomen RNA procesiranja pri neurodegenerativnih boleznih. | <i>ANG</i> | On this conference we reported mutations of FUS associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). FUS is a nuclear protein, whose main known function is in metabolism of RNA (splicing and expression of mRNA, miRNA biogenesis, etc.). This finding suggests the increasing importance of RNA metabolism in neurodegenerative diseases, especially as TDP-43, another ALS associated protein has similar characteristics. | Šifra | B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci |  | Objavljeno v | Association of British Neurologists; [Final programme & abstract book]; 2010; Str. 58; Avtorji / Authors: Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Hortobágyi Tibor |  | Tipologija | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci |  |
| COBISS ID                  | 23675687  | Vir: COBISS.SI  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Naslov                     | <i>SLO</i>  | Familijalne mutacije v RNA vezavnem proteinu FUS povzročajo spremembo celične lokalizacije proteina   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | Familial mutations in the RNA binding gene FUS result in cellular mislocalisation of the protein  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Opis                       | <i>SLO</i>  | Na tem referatu smo poročali o mutacijah v FUS, ki so ugotovljene pri pacientih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). FUS je jedrski protein, katerega poglavitna funkcija je v metabolizmu RNA (spajanje in izražanje mRNA, miRNA biogeneza), itn). Določitev mutacij v FUS in hkrati odkritje mutacij v TDP-43, drugem pomembnem proteinu pri ALS, kaže na funkcionalni pomen RNA procesiranja pri neurodegenerativnih boleznih. |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | On this conference we reported mutations of FUS associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). FUS is a nuclear protein, whose main known function is in metabolism of RNA (splicing and expression of mRNA, miRNA biogenesis, etc.). This finding suggests the increasing importance of RNA metabolism in neurodegenerative diseases, especially as TDP-43, another ALS associated protein has similar characteristics.        |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Šifra                      | B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci  |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Objavljeno v               | Association of British Neurologists; [Final programme & abstract book]; 2010; Str. 58; Avtorji / Authors: Rogelj Boris, Shaw Christopher E., Hortobágyi Tibor   |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Tipologija                 | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci   |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| 2.                         | <table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>25278503</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Nuklearni transport TDP-43</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Nuclear transport of TDP-43</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Poster, ki prikazuje naše dosežke pri ugotavljanju nuklearnega transtporta proteina TDP-43. Poster je bil ocenjen za najboljši poster v sekciji in je prejel nagrado Sinapse.</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Poster showing our achievements in understanding the nuclear transport of TDP-43. The poster was awarded the Sinapsa prize for the best poster in its category.</td> </tr> <tr> <td>Šifra</td> <td colspan="2">B.06 Drugo</td> </tr> <tr> <td>Objavljeno v</td> <td colspan="2">Sinapsa, Slovenian Neuroscience Association; Book of abstracts; 2011; Str. 150; Avtorji / Authors: Župunski Vera, Rogelj Boris</td> </tr> <tr> <td>Tipologija</td> <td colspan="2">1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci</td> </tr> </table>   | COBISS ID   | 25278503 | Vir: COBISS.SI | Naslov | <i>SLO</i> | Nuklearni transport TDP-43  | <i>ANG</i> | Nuclear transport of TDP-43  | Opis | <i>SLO</i> | Poster, ki prikazuje naše dosežke pri ugotavljanju nuklearnega transtporta proteina TDP-43. Poster je bil ocenjen za najboljši poster v sekciji in je prejel nagrado Sinapse.   | <i>ANG</i> | Poster showing our achievements in understanding the nuclear transport of TDP-43. The poster was awarded the Sinapsa prize for the best poster in its category.  | Šifra | B.06 Drugo                                       |  | Objavljeno v | Sinapsa, Slovenian Neuroscience Association; Book of abstracts; 2011; Str. 150; Avtorji / Authors: Župunski Vera, Rogelj Boris                                |  | Tipologija | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci |  |
| COBISS ID                  | 25278503  | Vir: COBISS.SI  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Naslov                     | <i>SLO</i>  | Nuklearni transport TDP-43  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | Nuclear transport of TDP-43   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Opis                       | <i>SLO</i>  | Poster, ki prikazuje naše dosežke pri ugotavljanju nuklearnega transtporta proteina TDP-43. Poster je bil ocenjen za najboljši poster v sekciji in je prejel nagrado Sinapse.   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | Poster showing our achievements in understanding the nuclear transport of TDP-43. The poster was awarded the Sinapsa prize for the best poster in its category.   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Šifra                      | B.06 Drugo  |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Objavljeno v               | Sinapsa, Slovenian Neuroscience Association; Book of abstracts; 2011; Str. 150; Avtorji / Authors: Župunski Vera, Rogelj Boris  |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Tipologija                 | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci   |   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| 3.                         | <table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>35477765</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td><i>SLO</i></td> <td>RNA vezavni proteini v ALS/FTLD spektru bolezni</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>RNA binding proteins in ALS/FTLD spectrum of diseases</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Vabljen predavanje na konferenci Slovenskega biokemijskega društva</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Invited lecture at the meeting of Slovenian Biochemical Society</td> </tr> </table>  | COBISS ID   | 35477765 | Vir: COBISS.SI | Naslov | <i>SLO</i> | RNA vezavni proteini v ALS/FTLD spektru bolezni   | <i>ANG</i> | RNA binding proteins in ALS/FTLD spectrum of diseases  | Opis | <i>SLO</i> | Vabljen predavanje na konferenci Slovenskega biokemijskega društva  | <i>ANG</i> | Invited lecture at the meeting of Slovenian Biochemical Society  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| COBISS ID                  | 35477765  | Vir: COBISS.SI  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Naslov                     | <i>SLO</i>  | RNA vezavni proteini v ALS/FTLD spektru bolezni   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | RNA binding proteins in ALS/FTLD spectrum of diseases   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
| Opis                       | <i>SLO</i>  | Vabljen predavanje na konferenci Slovenskega biokemijskega društva  |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |
|                            | <i>ANG</i>  | Invited lecture at the meeting of Slovenian Biochemical Society   |          |                |        |            |   |            |  |      |            |   |            |  |       |  |  |              |   |  |            |   |  |

|    |              |  |  |
|----|--------------|--|--|
|    | Šifra        | B.04 Vabljen predavanje  |  |
|    | Objavljeno v | Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 36; Avtorji / Authors: Rogelj Boris  |  |
|    | Tipologija   | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci  |  |
| 4. | COBISS ID    | 25719079   | Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO  | Izražanje nekodirajočih RNA v človeških mišicah po podaljšanjem ležanju ali v hipoksiji  |
|    |              | ANG  | Expression of non-coding RNAs in human muscle tissue after bed rest and/or hypoxia   |
|    | Opis         | SLO  | Predavanje o dosežkih in možnostih raziskav vloge nekodirajočih RNA v simuliranem okolju vesolja   |
|    |              | ANG  | Talk on achievements and potential roles of noncoding RNA changes during prolonged simulation of microgravity environment.   |
|    | Šifra        | B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci   |  |
|    | Objavljeno v | s. n.]; Scientific preparation for space exploration; 2012; Avtorji / Authors: Režen Tadeja, Ule Jernej, Eiken Ola, Mekjavič Igor B., Rogelj Boris |  |
|    | Tipologija   | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci  |  |
| 5. | COBISS ID    | 23059239   | Vir: COBISS.SI   |
|    | Naslov       | SLO  | TDP-43 in FUS v amiotrofični lateralni sklerozi  |
|    |              | ANG  | TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis  |
|    | Opis         | SLO  | Vabljen predavanje na slovenski nevroznanstveni konferenci 2009. ALS je fatalna bolezen motoričnih nevronov, pri kateri so prisotne ubikvitinirane TDP-43 inkluzije. V letu 2008 smo odkrili mutacije v TDP-43 pri sporadičnih in dednih vzorcih. V letu 2009 pa smo odkrili mutacije FUSa. Oba proteina imata pomembno vlogo v metabolizmu RNA, zato se raziskave usmerjajo v iskanje vzrokov neurodegenerativnih bolezni povezanih z okvarami RNA metabolizma.   |
|    |              | ANG  | Invited talk given at the Conference of Slovenian Neuroscience association. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disorder characterized pathologically by ubiquitinated TAR DNA binding protein (TDP-43) inclusions. In 2008 we identified mutations in TDP-43 in sporadic and familial ALS cases. In 2009 we identified mutations in FUS also associate with ALS. Both proteins are involved in RNA processing and they indicate the increasing importance of understanding the RNA biology in neurodegenerative diseases. |
|    | Šifra        | B.04 Vabljen predavanje  |  |
|    | Objavljeno v | Sinapsa, Slovenian Neuroscience Association; Book of abstracts; 2009; Str. 28; Avtorji / Authors: Rogelj Boris                                     |  |
|    | Tipologija   | 1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci  |  |

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

|  |
|--|
|  |
|--|

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

### 10.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

|   |
|---|
| Glavni cilj tega projekta je bil raziskati funkcijo nekodirajočih mikro RNA v Parkinsonovi bolezni. |
|---|



V zadnjem desetletju se je povečala zavest o pomembnosti mikro RNA in metabolizma RNA za biološke procese. Z razvojem novih tehnik in tehnologij se lahko usmerimo na vlogo RNA v bioloških procesih in pri boleznih, kot so nevrodegeneracija. Zelo velik pomen RNA dokazuje veliko število vplivnih znanstvenih publikacij in Nobelova nagrada s področja fiziologije in medicine iz leta 2006, ki je bila dodeljena za odkritje RNA interference. Rezultati tega projekta zagotavljajo boljše razumevanje molekularnih mehanizmov, povezanih z miRNA v Parkinsonovi bolezni. Spreminjajoče se miRNA, ki smo jih določili, so lahko tudi nove tarče za terapevtske intervencije, mogoče z uporabo hitro razvijajočih se terapij, zasnovanih na RNA.

ANG

The main aim of this project was to investigate the function of non-coding micro RNAs in Parkinson's disease. In the last decade there has been an increasing awareness of the importance of micro RNAs and RNA metabolism for the biological processes. With the advent of new techniques and technologies we are able to focus on the role of RNA in biological processes and disease. Beside the numerous high impact scientific publications, 2006 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded for the discovery of RNA interference. Beside providing better understanding of the miRNA related molecular mechanisms in Parkinson's disease, the differentially expressed miRNAs that we elucidated, may define new targets for therapeutic intervention possibly using the rapidly developing RNA-based therapies.

## 10.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

Pomembnosti nekorirajočih RNA v urejanju bioloških in patoloških procesov je vse bolj priznana. Predložen projekt spada na področje osnovnih medicinskih znanosti in njegov cilj je raziskati molekularni mehanizem Parkinsonove bolezni na nivoju nekodirajočih RNA. V Sloveniji je okoli 4.000 bolnikov, ki imajo Parkinsonovo bolezen in je po Alzheimerjevi bolezni druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, povezana s staranjem. Ta projekt je omogočil raziskovanje, s katerim se bo v Sloveniji povečalo in poglobilo raziskovanje na področju molekularnih nevroznanosti v povezavi z metabolizmom RNA. Funkcijo nekodirajočih RNA raziskujejo tudi na drugih področjih biomedicine in s pričetkom tega projekta prinašamo v Slovenijo nekaj praktičnega znanja in izkušenj. S tem projektom smo razvili sodelovo štirih Slovenskih inštitucij, poleg tega pa smo razvili tudi mednarodno sodelovanje z MRC Centrom za nevrodegeneracijske raziskave s King's College v Londonu ter MRC laboratorijem za molekularno biologijo iz Cambrida.

ANG

There is increasing awareness of the importance of non-coding RNAs in the regulation of biological and pathological processes. The proposed project is a basic medical sciences project which aims to investigate the molecular mechanism of Parkinson's disease at the level of non-coding RNAs. There are about 4000 Parkinson's disease patients in Slovenia and after Alzheimer's disease it is the second most common neurodegenerative disease associated with old age. This project will enable some cutting-edge research to expand molecular neurosciences research in Slovenia. Furthermore, the function of non-coding RNAs is being researched in other biomedical fields and this project would bring some of the know-how to Slovenia, thus enabling the expansion of the technology to research Alzheimer's disease. Additionally, we have developed the collaboration between the four applicant institutions in Slovenia, with the MRC Center for Neurodegeneration Research from King's College London, UK, and MRC Laboratory of Molecular Biology from Cambridge, UK.

## 11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

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

|                 |  |
|-----------------|--|
| Cilj            |  |
| <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/varovanje 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 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 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 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 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 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 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 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 Drugo</b>  |                    |   |
|  | Zastavljen cilj    | <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE |
|  | Rezultat           | <input type="text"/>                              |
|  | Uporaba rezultatov | <input type="text"/>                              |

**Komentar**


---

|  |
|--|
|  |
|--|

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

|              | <b>Vpliv</b>   | <b>Ni vpliva</b>      | <b>Majhen vpliv</b>   | <b>Srednji vpliv</b>  | <b>Velik vpliv</b>    |  |
|--------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| <b>G.01</b>  | <b>Razvoj visokošolskega 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 style="width: 150px;" 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 style="width: 150px;" type="text"/>                                  | <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 style="width: 150px;" type="text"/>                                  | <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 style="width: 150px;" type="text"/>                                  | <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>Varovanje okolja in trajnostni</b>  |                       |                       |                       |                       |  |

|              |  |                       |                       |                       |                       |  |
|--------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| <b>G.06.</b> | <b>razvoj</b>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <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> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| <b>G.09.</b> | <b>Drugo:</b>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |

**Komentar**

|  |
|--|
|  |
|--|

**13. Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>12</sup>**

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

**14. Izjemni dosežek v letu 2012<sup>13</sup>****14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

MicroRNAs (miRNAs) so razred malih nekodirajočih RNA, ki pri evkariontih delujejo v utišanju izražanja genov. miRNA v kompleksu s partnerskimi proteini pripelje do razgradnje ali utišanja tarčne mRNA. Bioinformatične napovedi in rezultati laboratorijskih raziskav kažejo, da miRNA nadzirajo izražanje precejšnjega deleža beljakovin, kar pomeni, da miRNA sodelujejo pri uravnavanju večine bioloških procesov. V tem preglednem članku, objavljenem v reviji *Biotechnology advances*, smo opisali biološke lastnosti miRNA, ter predstavili primere manipulacije njihovega izražanja v smeri celičnega inženiringa ali razvoja terapij.

**14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

|  |
|--|
|  |
|--|

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

ZAVOD BIOMEDICINSKA RAZVOJNO  
INOVACIJSKA SKUPINA

Boris Rogelj

### ŽIG

Kraj in datum: 

|           |           |
|-----------|-----------|
| Ljubljana | 14.3.2013 |
|-----------|-----------|

### Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/56

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

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

<sup>3</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>5</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

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

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

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



<sup>9</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>10</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

1F-A8-11-62-ED-C5-45-0E-A0-D4-96-0B-0D-EF-49-B1-39-E5-D9-65

