

Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/1116

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0170
<b>Naslov programa</b>	Molekulski mehanizmi uravnavanja celičnih procesov v povezavi z nekaterimi boleznimi pri človeku
<b>Vodja programa</b>	3723 Jure Stojan
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	25.500
<b>Cenovni razred</b>	D
<b>Trajanje programa</b>	01.2004 - 12.2008
<b>Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa<sup>1</sup>

Programska skupina je v obdobju 2004-08 zastavljene raziskovalne načrte izvajala na treh nivojih. Vse cilje je dosegla, na mnogih področjih pa so rezultati nad pričakovanji.

1. Na področju **bazične encimatike** smo proučevali mehanizme delovanja glivne kratkoverižne dehidrogenaze-reduktaze, s steroidi inducirano glivno mutarotazo in več vrst holinesteraz.

Proučevali smo povezavo med strukturo in funkcijo glivne 17b-hidroksisteroid dehidrogenaze (17b-HSDcl), modelnega encima proteinske naddružine kratkoverižnih dehidrogenaz/reduktaz. Pripravili smo več kot dvajset usmerjeno mutiranih proteinov in raziskali pomen določenih aminokislin za substratno in koencimsko specifičnost encima. Proučili smo tudi dimerizacijo in konformacijsko stabilnost encima. S kinetičnimi in termodinamskimi študijami smo ugotovili, da se v poteku reakcije aktivno mesto encima delno odpira. Z zamenjavo nabitih aminokislinskih ostankov in uporabo homolognih sintetičnih peptidov smo uspeli porušiti homodimerno zgradbo aktivnega encima in dokazali neaktivne monomere. S študijo zunanjih vplivov smo zaznali stabilno delovanje encima v pH območju med 7 in 9 in pri temperaturah do 40°C. Pri nižjih vrednostih pH tvori encim topne agregate s povečano vsebnostjo alfa vijačnic in beta struktur, pri višjih temperaturah agregati precipitirajo. Encim se denaturira že pri nizkih koncentracijah klasičnih denaturantov, kot sta urea (1.2M) in gvanidinijev hidroklorid (0.4M). Divji tip encima in mutirani protein z zamenjano katalitično aminokislino smo izolirali in očistili v zadostni količini za kristalizacijo. Oba proteina smo uspeli kristalizirati, razreševanje 3D strukture pa je v teku. Preizkusili smo vrsto potencialnih inhibitorjev glivne 17b-HSD in med flavonoidi, estri in amidi cimetne kisline ter skupino benzodiazepinov našli nekaj zanimivih predstavnikov z vezavo v mikro molarnem koncentracijskem območju. Na tem področju smo objavili 17 člankov in 3 poglavja v knjigi.

V filamentozni glivi smo identificirali, klonirali in heterologno izrazili s steroidi inducirano mutarotazo. S kinetičnimi analizami rekombinantnega encima smo pokazali, da glukoza verjetno ni fiziološki substrat in da je njegova aktivnost v glivi pomembna za metabolizem alternativnih sladkorjev. Objavili smo 1 članek.

Pri holinesterazah vretenčarskega in insektnega izvora smo proučevali reakcijski mehanizem hidrolize fiziološkega substrata. Najpomembnejša ugotovitev je kinetična in kristalografska potrditev zelo kompleksnega 7-intermediatnega mehanizma. Pri tem smo prvič kinetično predvideli in kristalografsko dokazali obstoj popolnoma zasedenega aktivnega mesta, in sicer s tremi substratnimi molekulami. Tako smo razjasnili mehanizem substratne inhibicije, ki ni posledica visoke ionske moči zelo koncentriranega, nabitega substrata. Predlagani mehanizem delovanja holinesteraz smo potrdili s študijo vpliva alkoholov na hidrolizo substrata, karbamata in organofosfata. Pri proučevanju stabilnosti holinesteraz smo ugotovili, da ioni težkih kovin ne cepijo disulfidnih mostičev, ampak reagirajo s prostim cisteinom. Pri tistih, ki le-tega nimajo, povzročijo bolj ali manj ireverzibilno agregacijo, in sicer s povezovanjem histidinov in metioninov. V evolucijsko naravnani študiji smo razložili povezavo med dopustno izgubo hidrolitične aktivnosti na račun izboljšane insekticidne odpornosti encima. Najzanimivejše je spoznanje, da nastopajo mutacije v drugem sloju amino kislin in ne tam, kjer prihaja do direktnih interakcij z ligandi. Holinesteraze uporabljamo tudi kot modelne encime za razvoj novih kinetičnih analitičnih metod. Tako smo potek agregacije opisali s kompleksno kinetično shemo. Zelo natančno smo opisali interakcijo med encimom in ireverzibilnim inhibitorjem v ekvimolarnih koncentracijah in s sočasno uporabo kinetičnih in izpeljanih polinomskih enačb bistveno poenostavili razreševanje kompleksnih reakcijskih mehanizmov. Posebej smo razdelali problem počasne inhibicije, tokrat na tirozinazi in hidrolitično delovanje poligalaktorunase. Objavili smo 10 člankov.

2. Na področju raziskav **celične signalizacije** smo proučevali prenose z G-proteini, po HOG signalni poti in po steroidni signalni kaskadi.

Ugotovili smo, da se več vrst rekombinantnih G-proteinov povezuje s sintetičnimi peptidi z aminokislinskim zaporedjem znotrajceličnih zank receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (RGLP-1) in da heterotrimerni G-proteini aktivirajo endogeno mono-ADP-riboziltransferazo, ki ADP-ribozilira specifične aminokislinske ostanke v tretji znotrajcelični zanki RGLP-1. Pokazali smo tudi, da rekombinantni G13-proteini sodelujejo pri regulaciji citosolne fosfolipaze A<sub>2</sub> in sicer s fosforilacijo kinaz ERK, ki privede do krčenja žil in da nekateri inhibitorji trombina sproščajo histamin iz mastocitov z neposredno aktivacijo Gi-proteinov. Pripravili smo vrsto G (Y,C)FP fluorescenčno označenih rekombinantnih RGLP-1, jih izrazili, lokalizirali v notranjih bioloških membranah, enega pa smo natančneje opisali. Pomembni ugotovitvi proučevanja vektorskih peptidov sta, da peptidi združujejo sposobnost prehoda v celico z modulacijo G-proteinov in tako sprožijo učinke kot so krčenje ali širjenje žil in da lahko destabilizirajo membrano, prisotnost holesterola pa to preprečuje. Ta del raziskav smo objavili v 11 člankih in enem patentu.

V HOG signalni poti kvasovk smo identificirali dve senzorski beljakovini. Ugotovili smo, da se po tej poti prevajajo stresne informacije, ne le pri povečani osmolarnosti, ampak tudi, ko se celice znajdejo v pogojih ekstremnega pH in temperature, ali ko so izpostavljene oksidativnemu stresu. V vseh teh situacijah razen pri temperaturnem šoku sodeluje tudi že znana MAP kinaza kinaze. Pri halofilni kvasovki smo identificirali in opisali dva znana in 36 novih osmoodvisnih genov, ki jih vzpodbudi HOG signalna pot. V primerjalnih študijah na slanost občutljivih in halotolerantnih kvasovk smo ugotovili, da se pri slednjih izraža povsem drugačna skupina genov, pri čemer je od 95 novih osmoodvisnih genov tretina povezana s HOG signalno potjo. Pri proučevanju mitohondrijskega hiperosmolarnega odziva smo s proteomsko analizo pokazali, da se pri slanostnem stresu izražajo z energijskim metabolizmom povezane beljakovine, pri neionsko povzročeni hiperosmolarnosti pa predvsem šaperoni. Pri natančnejšem proučevanju osmoodvisnih genov smo našli dva izoencima glavne regulatorne beljakovine sinteze sterolov in dve izoobliki senzorske beljakovine za natrijeve ione. Prvi je mitohondrijska oz. od soli močno odvisna mikrosomalna HMG-reduktaza, za katero smo pokazali, da od slanosti odvisna ubikvitinacija vodi v proteasomalno degradacijo. Tako spremenjena aktivnost se kaže v biosintezi izoprenoidov in prenilaciji proteinov, manj pa v spremenjeni produkciji ergosterola. Izoobliki senzorske beljakovine smo uspešno klonirali, ju heterologno izrazili v mezofilni kvasovki in s tem močno povišali njeno toleranco na sol. Pri obeh beljakovinah smo v primerjavi s homologoma iz mezofilne kvasovke identificirali dve dodatni zanki, ključni za zvišanje osmotolerance. Iz proučevanj HOG signalne poti smo objavili 9 člankov in en patent.

V plazemski membrani dveh filamentoznih gliv smo identificirali progesteronske receptorje, sklopljene z G-proteini. Ugotovili smo, da se s progesteronom inducira 15 $\alpha$ -oz. 11- $\alpha$  progesteronska hidroksilaza, s pomočjo specifično mutiranih rekombinantnih G-proteinskih-b podenot pa, da le-te sodelujejo pri njeni indukciji. Za glivne citosolne progesteronske receptorje smo ugotovili, da se vežejo na DNA le v pogojih visoke ionske moči in da se pri nizki ionski moči agregirajo. Delno očiščeni se prednostno povezujejo s 3-okso,4-en steroidi. Od steroidom podobnih flavonov in flavononov je benzoflavon preprečeval indukcijo progesteronske hidroksilaze, tisti večkrat hidroksilirani pa so jo komaj zaznavno aktivirali. Fungitoksični človeški steroidi v filamentozni glivi poleg ene vrste mutarotaze inducirajo tudi štiri gene z zapisi za tri citosolne Hsp70 in enega iz endoplazemskega retikuluma. Značilnosti 5 neprevedenih področij teh štirih genov so, da so dolga le 10 - 43 nukleotidov, da se začne prepisovanje z adeninskim nukleotidom in da nukleotidna zaporedja v bližini mesta začetka prepisovanja vsebujejo skoraj izključno ponovitve nukleotida T. Izolirali smo še dva s steroidi inducirana gena z zapisoma za ABC-transporterje s topologijo (NBD-TMD6)<sup>2</sup>. S filogenetsko analizo smo ju uvrstili v družino MDR transporterjev. Študije izražanja teh genov so pokazale, da se raven ustreznih mRNA v prisotnosti fungitoksičnih steroidov in netoksičnega estradiola poveča in da je pri uravnavanju izražanja udeležen analog transkripcijskega dejavnika Yap1. S pregledovanjem cDNA knjižnic filamentozne glive smo izolirali sedem genov z zapisi za progesteronske hidroksilaze, citokrome P450, ki se inducirajo že 20 min po dodatku progesterona. Gene smo heterologno izrazili v arhiaskomicetni glivi in pri petih zaznali hidroksilazno aktivnost. Produkt gena z oznako Rory P450-12 zelo učinkovito hidroksilira progesteron, deoksikortikosteron in RSS pa v manjši meri, in sicer v različnih razmerjih v 11 $\alpha$ - in 6 $\beta$ - produkte. Iz tega dela smo objavili 5 člankov.

3. Na področju **medicinsko diagnostičnih aplikacij** smo proučevali polimorfne gene, ki so pri človeku vključeni v presnovo folata in ksenobiotikov.

Pri proučevanju folatne poti smo ugotovili, da polimorfizem 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze ne vpliva na tveganje za nastanek sekundarnih rakov po zdravljenju akutne limfatične levkemije v otroštvu, čeprav interakcije med geni povečajo tveganje za to bolezen pri otrocih. Ker proučevani polimorfizmi lahko vplivajo tudi na uspešnost zdravljenja z antagonisti folata, bi lahko z vpeljanimi metodami genotipizacije prispevali k individualizaciji zdravljenja z metotreksatom.

S študijami polimorfni genov, vključenih v presnovo kemičnih kancerogenov, smo sodelovali v obsežni mednarodni študiji, ki je zajela več kot 17.000 bolnikov z rakom. Ugotovili smo, da je tveganje za nastanek pljučnega raka večje pri osebah s polimorfnim alelom *CYP1A1*\*2A in da to tveganje še poveča prisotnost delecije gena *GSTM1*, ne pa tudi delecija gena *GSTT1*. Ker smo ugotovili, da proučevani geni ne vplivajo na količino pokajenih cigaret, povečano tveganje lahko pripišemo predvsem vplivu na presnovo kancerogenov iz tobačnega dima.

Proučevali smo tudi vpliv genetskih polimorfizmov citokroma P450 *CYP2D6* na zdravljenje z antipsihotiki in vpliv *CYP2C9* na hitrost presnove in odmerke varfarina. Pri bolnikih s polimorfnimi aleli *CYP2D6*, ki zaradi tega slabo presnavljajo antipsihotike, negativna simptomatika shizofrenije kljub dolgotrajnemu vzdrževalnemu zdravljenju ni izzvenela. Pojav ekstarpiramidnih neželenih učinkov zdravljenja ni bil povezan s polimorfizmom *CYP2D6* ali tarčnih dopaminskih receptorjev *DRD1* in *DRD2*, na katere antipsihotiki delujejo. Naši rezultati so pokazali, da je poleg polimorfizma genov, vključenih v presnovo zdravil, pomembno upoštevati tudi genetski polimorfizem tarčnih encimov v signalnih poteh, na katera delujejo zdravila. Tako smo z analizo *CYP2C9* lahko razložili 30% interindividualne variabilnosti v višini dnevnega odmerka varfarina. S sočasnim upoštevanjem polimorfizma tarčnega encima *VKORC1*, na katerega deluje varfarin, pa smo lahko razložili kar 60% variabilnosti v odmerku varfarina. Naši rezultati se ujemajo z ugotovitvami drugih študij, in kažejo, da bi določanje genotipa *CYP2C9* in *VKORC1* lahko pripomoglo k individualizaciji zdravljenja z varfarinom. V eksonu 7 gena *CYP2C9* smo odkrili novo mutacijo (*CYP2C9*\*24), ki vpliva na farmakokinetiko varfarina.

V klinično prakso smo uvedli nove diagnostične metode za analizo mutacij gena *CYP21* in z njimi določili mutacijski spekter pri 432 srednje-evropskih bolnikih s kongenitalno adrenalno hiperplazijo in določili povezave med genotipom in fenotipom. Uvedene metode, ki se na Pediatrični kliniki v Ljubljani že uporabljajo še naprej posodabljammo in dopolnjujemo, da bi bila diagnostika hitrejša, natančnejša in bolj racionalna. Na tem področju je bilo objavljenih 21 člankov.

V preteklem raziskovalnem obdobju smo člani programske skupine v sodelovanju z različnimi domačimi in tujimi raziskovalnimi skupinami, na področjih, h katerim smo bili povabljeni objavili še osem člankov.

### 3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>2</sup>

Z objavo 145 del, ki vključujejo 2 patenta in 117 izvirnih znanstvenih člankov, od tega 2/3 v revijah s faktorjem vpliva nad 2, je raziskovalna skupina presegla lastna pričakovanja. Ne le številčno, tudi vsebinsko smo dosegli vse zastavljene cilje, in to na področju bazične encimatike, kakor tudi pri proučevanjih celične signalizacije in medicinskih diagnostičnih aplikacij. Kljub temu, da jedro programske skupine sestavljamo izključno pedagoški sodelavci, kar pomeni, da opravljamo raziskave v svoji maksimalni 20% nadobremenitvi, in le s pripadajočimi materialnimi in amortizacijskimi sredstvi, smo s prejetimi 3 FTE po vrednotenju ARRS daleč presegli vse sorodne skupine v polju biokemije in molekularne biologije. Vzgojili smo 10 doktorjev znanosti, od katerih nekateri niti niso imeli statusa mladega raziskovalca. Vseeno so prejeli najvišja državna priznanja, kot sta Zlati znak J. Stefana ali prestižna nagrada Add futura.

#### 4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa<sup>3</sup>

Tematike, s katerimi se sodelavci naše programske skupine ukvarjamo, kontinuirno proučujemo že vrsto let. V tem času smo se uspeli prebiti v sam svetovni vrh. Ker so naše raziskave s področij, ki jih v bistveno manjšem obsegu podajamo študentom, je naš velik interes, da vseskozi zasledujemo isto tematiko. Tako nikoli ni bilo potrebno spreminjati ciljev ali metodologije raziskav, še posebej ne zaradi velike uspešnosti.

#### 5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>4</sup>

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO Colletier JP, Fournier D, Greenblatt HM, Stojan J in sod. Strukturni vpogled v promet in inhibicijo pri acetilholinesterazi.
		ANG Colletier JP, Fournier D, Greenblatt HM, Stojan J et al. Structural insights into substrate traffic and inhibition in acetylcholinesterase.
Opis	SLO	Kristalografsko smo dokazali s kinetičnimi študijami predvidene intermediate v reakciji acetilholinesteraze s fiziološkim substratom. Ugotovili smo, da pri zelo visokih koncentracijah tri molekule substrata popolnoma zapolnijo aktivno mesto in tako blokirajo encim. V pogojih optimalnega delovanja sta v aktivnem mestu le dve substratni molekuli, ena se hidrolizira, druga pa ta proces uravnava.
	ANG	Cristallographic evidence of kinetically predicted reaction intermediates. Fully occupied active site accommodates two substrate molecules while the active serine is acetylated. At optimum activity, one substrate molecule is being hydrolyzed while the other one modulates the catalysis.
Objavljeno v		EMBO J. 2006 Jun 21;25(12):2746-56.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		21911001
2.	Naslov	SLO Dolžan V in sod. Vpliv polimorfizma CYP2C9, demografskih vplivov in interakcij z drugimi zdravili na metabolizem varfarina in njegovo vzdrževalno dozo.
		ANG Dolžan V et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose.
Opis	SLO	Varfarin je antikoagulantno zdravilo z ozkim terapevtskim indeksom in veliko interindividualno variabilnostjo v višini odmerka. Ovrednotili smo vpliv genetskih in demografskih dejavnikov na presnovo in odmere varfarina. Ugotovili smo, da genetski polimorfizem CYP2C9 pomembno vpliva na presnovo in višino dnevnega odmerka varfarina. Naše ugotovitve v navodilih za predpisovanje v Tabeli 1 navaja tudi ameriški proizvajalec varfarina in citira ta članek.
	ANG	Warfarin is an anticoagulant drug with narrow therapeutic index and high inter-individual variability in dose requirement. We evaluated the effect of genetic and demographic factors on its metabolism and dose. CYP2C9 polymorphisms significantly influenced both parameters. Our findings were cited in Table 1 of the FDA approved updated Warfarin Prescribing Information of Bristol-Myers Squibb.
Objavljeno v		The Pharmacogenomics Journal , 2005; 5: 193-202.

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	1729649
3.	Naslov	SLO Zorko M, Langel Ü. Peptidi, ki vstopajo v celice: mehanizem and kinetika dostave učinkovin.
		ANG Zorko M, Langel Ü. Cell-penetrating peptides: mechanism and kinetics of cargo delivery.
	Opis	SLO Naročeni pregledni članek, v katerem smo predstavili pretežno lastne rezultate proučevanja peptidov, ki so sposobni preiti celično membrano in pri tem v celico prenesti koristen tovor (npr. zdravilo). Peptidi predstavljajo aplikativno obetavne vektorje za prenos snovi v celice in vivo ter in vitro.
		ANG Invited review article putting forward predominantly our own data on the cell penetrating peptide carriers of useful compounds, like drugs. Peptides represent promising cell delivery vectors in vivo and in vitro.
	Objavljeno v	Adv. drug deliv. rev., 2005, 57, 529-545.
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	18817753	
4.	Naslov	SLO Vaupotič T, Plemenitaš A. Diferencialna ekspresija genov in vpletenost Hog1 signalne poti z geni pri osmosnem šoku pri črni kvasovki H. werneckii.
		ANG Vaupotič T, Plemenitaš A. Differential gene expression and Hog1 interaction with osmoresponsive genes in black yeast H. werneckii.
	Opis	SLO Poiskali smo gene, ki se diferencialno izražajo pri visoki slanosti okolja in so povezani z adaptivnim metabolizmom. Ugotovili smo, da so pri H.werneckii v adaptacijo na povišano osmolarnost vključeni drugačni geni kot pri kvasovkah, ki so na slanost občutljive. Odkrili smo tudi, da MAPK HwHog1 vpliva na izražanje številnih osmo-odzivnih genov, ki do sedaj še niso bili opisani kot tarče kinaze Hog1.
		ANG We searched for genes that were differentially expressed in high saline environment and that were responsible for the adaptive mechanism. It was found that at high environmental osmolality the halotolerant H.werneckii activates a different set of genes than other mesophylic yeasts. It was also revealed that MAP kinase in Hw-Hog1 pathway affects expression of several newly identified osmoresponsive genes.
	Objavljeno v	Genomics, 2007, 8, 280.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	23178969	
5.	Naslov	SLO Brožič P, Lanišnik-Rišner T, Gobec S. Inhibitorji 17[beta]-hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1.
		ANG Brožič P, Lanišnik-Rišner T, Gobec S. Inhibitors of 17[beta]-hydroxysteroid dehydrogenase type 1
	Opis	SLO V preglednem članku smo zbrali vse znane inhibitorje encima 17b-HSD tip 1 (steroidne, nesteroidne in dvosubstratne) in predstavili smernice v razvoju novih inhibitorjev. Poleg klasičnih pristopov iskanja inhibitorjev, bo v prihodnje nove aktivne spojine smiselno iskati tudi s pomočjo "de novo" dizajna in virtualnega rešetanja.
		ANG Review article on the structural characteristics of inhibitors of human 17beta-HSD type1, involved in the estradiol synthesis and thus in the development of some hormone dependent diseases. As drugs, these inhibitors are used in therapy of endometriosis and ovarian or breast cancer. In the paper we summarized all known types of inhibitors and suggested lines for future research.
	Objavljeno v	Curr. med. chem., 2008, vol. 15, No. 2, 137-150.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2232177	

**6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine<sup>5</sup>**

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	SLO Dolžan V in sod.Vpliv polimorfizma CYP2C9, demografskih vplivov in interakcij z drugimi zdravili na metabolizem varfarina in njegovo vzdrževalno

			dozo.
		ANG	Dolžan V et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose.
	Opis	SLO	Varfarin je antikoagulantno zdravilo z ozkim terapevtskim indeksom in veliko interindividualno variabilnostjo v višini odmerka. Ovrednotili smo vpliv genetskih in demografskih dejavnikov na presnovo in odmere varfarina. Ugotovili smo, da genetski polimorfizem CYP2C9 pomembno vpliva na presnovo in višino dnevne odmerka varfarina. Naše ugotovitve v navodilih za predpisovanje v Tabeli 1 navaja tudi ameriški proizvajalec varfarina in citira ta članek.
		ANG	Warfarin is an anticoagulant drug with narrow therapeutic index and high inter-individual variability in dose requirement. We evaluated the effect of genetic and demographic factors on its metabolism and dose. CYP2C9 polymorphisms significantly influenced both parameters. Our findings were cited in Table 1 of the FDA approved updated Warfarin Prescribing Information of Bristol-Myers Squibb.
	Šifra		F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
	Objavljeno v		The Pharmacogenomics Journal , 2005; 5: 193-202.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1729649
2.	Naslov	SLO	Journal of Enzyme inhibition and Medicinal Chemistry
		ANG	Journal of Enzyme inhibition and Medicinal Chemistry
	Opis	SLO	Jure Stojan je član uredniškega odbora mednarodne revije od leta 2002
		ANG	Jure Stojan is a member of Editorial Board since 2002
	Šifra		C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v		Taylor & Francis, London
	Tipologija		1.19 Recenzija, prikaz knjige, kritika
	COBISS.SI-ID		14756366
3.	Naslov	SLO	GUNDE-CIMERMAN, Nina, OREN, Aharon, PLEMENITAŠ, Ana. Mikrosafari: čudoviti svet mikroorganizmov solin
		ANG	GUNDE-CIMERMAN, Nina, OREN, Aharon, PLEMENITAŠ, Ana. Mikrosafari: the beautiful world of microorganisms in the salterns
	Opis	SLO	Ilustrirana, poljudno-znanstvena monografija o mikroprebivalcih solin, s poudarkom na Sečoveljskih
		ANG	Illustrated monography on micropopulation of salterns with the emphasis on salterns of Sečovlje.
	Šifra		C.02 Uredništvo nacionalne monografije
	Objavljeno v		DZS, 2005. 159 str., ilustr.
	Tipologija		2.02 Strokovna monografija
	COBISS.SI-ID		220766464
4.	Naslov	SLO	PLEMENITAŠ, Ana, GUNDE-CIMERMAN, Nina, VAUPOTIČ, Tomaž. Methoda za povečanje tolerance za sol pri eukarionstih celicah : WO2008095826(A1) - 2008-08-14
		ANG	PLEMENITAŠ, Ana, GUNDE-CIMERMAN, Nina, VAUPOTIČ, Tomaž. Method to obtain salt tolerance in eukaryotic cells : WO2008095826(A1) - 2008-08-14.
	Opis	SLO	Heterologno izraženi protein HwHal2 iz halotolerantne H. werneckii v na slanost občutljivi kvasovki je pomembno zvišal toleranco za sol.
		ANG	Heterologous expression of protein HwHal2 sensitive to sodium ions from halotolerant H. werneckii in S. cerevisiae resulted in increased halotolerance of this salt sensitive yeast importantly.
	Šifra		F.01 Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
	Objavljeno v		Zwijnaarde: European Patent Office, 2008
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		22736857
			HÄLLBRINK, Mattias, ZORKO, Matjaž. in sod. Celično selektivni dostavni

5.	Naslov	SLO	sistem: [številka patenta] EP 1 516 184 B1 : številka aplikacije: 03760107.7.
		ANG	HÄLLBRINK, Mattias, ZORKO, Matjaž. et al. Cell-selective delivery system : [patent number] EP 1 516 184 B1 : application number: 03760107.7.
	Opis	SLO	Postopek za načrtovanje in izdelavo peptidov, ki se lahko uporabijo za tkivno selektivno dostavo učinkovin ali eksperimentalno zanimivih snovi v celice.
		ANG	Procedure for designing and synthesis of the cell penetrating peptides that can be used for tissue specific delivery of drugs or experimentally interesting substances into the cells.
	Šifra	F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Objavljeno v	. Paris: European Patent Office, 1.8. 2007. 52 f.	
	Tipologija	2.24 Patent	
	COBISS.SI-ID	24196057	

## 7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>6</sup>

### 7.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>7</sup>

SLO

Raziskovalni rezultati naše programske skupine sooblikujejo razvoj na vseh treh področjih, kjer delujemo: na področju bazične encimatike razvijamo kinetične analitične metode, ki omogočajo razlago zelo kompleksnih reakcijskih mehanizmov; proučevanja signalnih poti prispevajo k razumevanju biološkega komuniciranja in dogodkov pri prilagajanju; najtežja in najdolgotrajnejša je pot do uporabe naših izsledkov v medicini: velika citiranost, celo na izdelku farmacevtske firme je dokaz našega uspeha.

ANG

With the research results of our group we participate in the development all three fields of our engagement: in basic enzymology we develop kinetic methods for the analysis of complex reaction mechanisms, in signal transduction we are elucidating biological communication and events for adaptation; the hardest and long lasting is the way of implementation of our findings in medicine: a wide response, even in the FDA approved updated Warfarin Prescribing Information by a pharmaceutical company and high citations are solid evidence.

### 7.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>8</sup>

SLO

Pretežno bazične biokemične raziskave na prvi pogled nimajo neposrednega vpliva na družbeno-ekonomski razvoj. Kljub temu smo v preteklem obdobju del rezultatov uspeli patentirati. S tem smo nesporno dokazali aplikativnost našega dela. Poleg tega pa je popolnoma jasno, da se vrhunsko raziskovalno delo naše programske skupine odraža v zelo kakovostnem izobraževanju naših študentov. To se še posebej pričakuje, od učiteljev na Medicinski fakulteti. Uspehi, kot so Zlati znak IJS, in to kandidatke, ki ni bila mlada raziskovalka, je dokaz naše pravilne usmeritve. Naši doktoranti se usešno uveljavljajo tudi kot po-doktorski študentje na najboljših tujih univerzah. Uspešni smo tudi pri prenašanju novih tehnologij, ki smo jih razvili v okviru temeljnih raziskav, v klinično prakso. S študijem mikroorganizmov, ki so bili prvič izolirani prav v slovenskih Sečovljah, doprinašamo tudi k poznavanju in ohranjanju slovenske naravne dediščine.

ANG

Mainly basic biochemical studies appear to have a little impact on the economy and society. Nevertheless, we succeeded to protect by letters patent a part of our findings. We have thus proven the applicability of our research efforts. Besides, it is very clear, that the high level of our research is reflected in our major occupation, i.e. teaching. This is especially expected from the University teaching staff. Awards, like a Golden prize of J.Stefan, to the candidate that was even not a young researcher, is the confirmation of our right direction. Additionally, our young researchers are wellcome as post doctoral fellows all over the world. We have successfully introduced new technologies into clinical praxis. Our research on microorganisms, populating salterns at Sečuvlje, is important for maintaining and developing national natural heritage.

## 8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov<sup>9</sup>

		<b>Od tega</b>
--	--	----------------

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	mladih raziskovalcev
- magisteriji		
- doktorati	12	10
- specializacije		
<b>Skupaj:</b>	12	10

#### 9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	4		
- gospodarstvo	6		
- javna uprava			
- drugo	2		
<b>Skupaj:</b>	12	0	0

#### 10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju<sup>10</sup>

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Vita Dolžan, gostujoči urednik suplementa Satellite meeting to the 15th International Conference on Cytochromes P450. Zdraniški vestnik, Let. 76, suppl. II	95 str., tabele, graf.prikazi.
2.	Vita Dolžan, urednik Pharmacogenetics in clinical practice, Medicinska fakulteta, 2007. 1 optični disk (CD-ROM)	
3.	Ana Plemenitaš, urednica Halophiles 2004 : programme & abstracts. Ljubljana: [s.n.], 2004. 176 str.	1 sodelavec
4.	Ana Plemenitaš, urednica mednarodne monografije: Adaptation to life at high salt concentrations in Archaea bacteria and eukarya, 577 strani	33 člankov, 2 sodelavca
5.	Tea Lanišnik Rižner, urednica Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 2008: Book of abstracts, 114 str.	70 člankov, 1 sodelavec
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

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

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

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	



- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	3
<b>Skupaj:</b>	4

**12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju<sup>11</sup>**

<p>1. Jure Stojan, partner 10 v 5. okvirnem EU projektu: New biosensors for improved detection of environmental contamination by anticholinesterase pesticides 2003-04. Projekt QLK3-2000-00650 ACHEB.</p> <p>2. Helena Lenasi, partner v 6. okvirnem EU projektu: MAP kinase cascades controlling virulence in fungi: from signals to pathogenicity response 2005 - 2009. Projekt No: 19277, SIGNALPATH</p> <p>3. Vita Dolžan, partner v 6. okvirnem EU projektu: 2004-Lifescihealth-5.2006 Projekt No: 018822, DANUBIOBANK</p> <p>4. Tea Lanišnik-Rižner, partner v NATO CLG: Role of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases in endometriosis and endometrial cancer, 2003-2005. Projekt 980130.</p> <p>5. Tea Lanišnik-Rižner, partner v projektu s Solvay Pharmaceuticals GmbH, Germany Gene expression analysis of human endometriotic tissue, 2004 -2005.</p> <p>Različni člani programske skupine so sodelovali v devetih bilateralnih projekih kot nosilci na slovenski strani: (3X SLO-ZDA, 2XSLO-Španija, SLO-Francija, SLO-Protugalska, SLO-VB, SLO-Češka)</p>
---

**13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS<sup>12</sup>**

<p>1. Helena Lenasi, partner v 6. okvirnem EU projektu: MAP kinase cascades controlling virulence in fungi: from signals to pathogenicity response 2005 - 2009. Projekt No: 19277, SIGNALPATH</p> <p>2. Vita Dolžan, Molekularna epidemiologija bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in presejalno testiranje za zgodnje odkrivanje mezotelioma, Aplikativni projekt, sofinancer Salonit Anhovo.</p> <p>3. Ana Plemenitaš, Center odličnosti okoljske tehnologije. 2004-2007</p> <p>4. Tea Lanišnik Rižner, Kloniranje in ekspresija genov v bakteriji E.coli in izolacija encimov, 2006-2008, industrijski projekt z LEK-om</p>
---

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

<p>1. Vita Dolžan, Aplikativno sodelovanje s Salonit, Anhovo.</p> <p>2. Vita Dolžan, UKC, Pediatrična klinika</p> <p>3. Tea Lanišnik Rižner, UKC, Ginekološka klinika, Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo</p> <p>4. Ana Plemenitaš, članica znanstveno-raziskovalnega sveta za naravoslovje</p>
--

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

<b>Naslov</b>	JAZBEC J, DOLŽAN V in sod. Vpliv polimorfizma glutationskih S transferaz na pojav sekundarnih novotvorb po zdravljenju levkmije v otroštvu.
<b>Opis</b>	Pri proučevanju folatne poti smo ugotovili, da polimorfizem 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze ne vpliva na tveganje za nastanek sekundarnih rakov po zdravljenju akutne limfatične levkemije v otroštvu, čeprav interakcije med geni povečajo tveganje za to bolezen pri otrocih. Ker proučevani polimorfizmi lahko vplivajo tudi na uspešnost zdravljenja z antagonistami folata, bi lahko z vpeljanimi metodami genotipizacije prispevali k individualizaciji zdravljenja z metotreksatom.
<b>Objavljeno v</b>	Zdravniški vestnik, letn. 73, suplement 1
<b>COBISS.SI-ID</b>	17678809

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

<b>Naslov</b>	PLEMENITAŠ, Ana. Znanost je način življenja.
<b>Opis</b>	Intervju znanstvenice
<b>Objavljeno v</b>	Naša žena, 2006, letn. 3, str. 24-25
<b>COBISS.SI-ID</b>	21342169

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

1.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija 1
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Medicina, Dentalna medicina
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Medicinska fakulteta
2.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija 2
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Medicina, Dentalna Medicina
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Medicinska fakulteta
3.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Mikrobiologija
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Biotehniška fakulteta
4.	<b>Naslov predmeta</b>	Tehnike molekularne biologije v medicini
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Visokošolski študij laboratorijske biokemije
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Fakulteta za farmacijo
5.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija in molekularna biologija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski študij Biomedicine
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Medicinska fakulteta
6.	<b>Naslov predmeta</b>	12 izbirnih predmetov
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	podiplomski študij Biomedicine
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Medicinska fakulteta

7.	<b>Naslov predmeta</b>	Biokemija
	<b>Vrsta študijskega programa</b>	Visokošolski študij fizioterapije
	<b>Naziv univerze/fakultete</b>	Visoka šola za zdravstvo

**18. 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 visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: _____	<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 checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" 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 checked="" 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>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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 checked="" 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**<sup>15</sup>

Večina raziskav programske skupine ima neposreden vpliv na kvaliteto izobraževanja do- in podiplomskih študentov. Ne gre le za sledenje novosti v znanosti, ampak njihovo sooblikovanje na področjih, ki jih proučujemo. Pri raziskavah specifičnega odgovora bolnikov na učinkovitost in toleranco zdravil pa gre za neposreden dvig kvalitete življenja, varovanja zdravja in razvoja zdravstvenega varstva. Ameriška agencija FDA priporoča postopke iz naših raziskav.

**C. IZJAVE**

Podpisani izjavljam/o, da:

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

**Podpisi:**

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblašcene osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Jure Stojan	in/ali	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta


Kraj in datum:

**Oznaka poročila: ARRS\_ZV\_RPROG\_ZP\_2008/1116**

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

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

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

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

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

**PRIMER** (v slovenskem jeziku):

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

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

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

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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

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

<sup>7</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

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

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

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

## Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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

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

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

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