

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/280



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2274
Naslov projekta	Keratini in znižanje celične adhezije: posledice za krhkost epitelija pri kroničnem vnetju črevesja
Vodja projekta	14305 Mirjana Liović
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4170
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	104 Kemijski inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.07 Metabolne in hormonske motnje
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.04
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.04 Medicinska biotehnologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Pred kratkim sem odkrila, da mutacije v keratinskih genih, ki povzročajo epidermolysis bullosa simplex (EBS, dedna bolezen krhkosti kože), povzročijo zmanjšanje medcelične adhezije zaradi zmanjšane izražanja medceličnih povezovalnih proteinov ter spremenijo izražanje niza strukturnih proteinov in transkripcijskih faktorjev. Odkrila sem, da je med geni s spremenjenim

izražanjem tudi p63, transkripcijski faktor, ki je ključnega pomena za razvoj in diferenciacijo epitelijskega tkiva. Narava interakcije med keratini in medceličnimi povezovalnimi proteini je trenutno slabo poznana; prav tako ni znano kako neuravnovešenost teh mehanizmov pripelje do bolezni. Spremenjeni keratini in znižanje celične adhezije so prisotni tudi pri drugih patoloških stanjih. Pri kroničnem vnetju črevesja (angl. inflammatory bowel disease, IBD) sta krhkost epitelijskega tkiva in zvišana prepustnost črevesnega tkiva ena izmed simptomov bolezni. Sprememba v izražanju keratinov in znižanje celične adhezije sta nujen in začetni korak tudi za potek epitelijsko-mezohimialne tranzicije, ki se dogaja pri nastajanju tumorjev. V projektu smo se osredotočili na proučevanje strukturne in regulatorne vloge keratinov pri nastajanju patoloških stanj povezanih s povečano krhkostjo epitelijskega tkiva in z njo povezanimi procesi.

ANG

I recently identified that keratin gene mutations causative of epithelial fragility in severe epidermolysis bullosa simplex (Dowling-Meara type, a skin blistering disorder) in the course of the disease also decrease keratinocyte adhesion by down-regulating intercellular junction proteins, and differentially regulate many other structural and regulatory proteins. Amongst these is also p63, a key transcription factor for epithelial development. Little is known about the interaction between keratins and junction proteins, or how the unbalance of it may progress into pathogenesis. Changes in keratins and loss of cell adhesion can be also observed in other types of pathology, like inflammatory bowel disease (IBD), where tissue fragility and increased permeability are amongst the symptoms. Similarly, changes in keratin expression and loss of cell adhesion are a necessary step for the epithelial-mesenchymal transition to take place during cell transformation. This project will investigate the structural and functional role of keratins in the development of pathological changes linked to increased epithelial fragility and related processes.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

V tem projektu smo želeli dokazati, da so tudi mutacije v prostih epitelijskih keratinih K8 in K18 lahko še en dodaten faktor dovzetnosti, ki lahko pomembno prispeva k razvoju kompleksnih bolezni, kot je to kronično vnetje črevesja. Za razliko od številnih celičnih linij kože, ki so v literaturi že opisane in pridobljene iz bolnikov z različnimi dednimi boleznimi kože, ki so nastale kot posledica mutacij v keratinskih genih, podobne črevesne celične linije ne obstajajo. Razlog je, da so tovrstne bolezni izjemno redke, poleg tega pa je dostopnost kože bistveno večja kot črevesja, zato je tudi pridobiti prostovoljce in opraviti odvzem biopsij veliko lažji. V rešitev tega problema smo se odločili, da pripravimo različne konstrukte, ki so vsebovali nekatere mutacije do sedaj odkrite v keratinih K8 in K18 (K8 WT, K8 G62C in K8 K464N, K18 WT in K18 S230T), kot tudi smo za primerjavo izbrali dve težki mutaciji v epidermalnih keratinih K5 in K14 (K5 WT, K5 E475G, K14 WT in K14 R125P). Konstrukte smo nato vnesli v genetsko ozadje zdrave celične linije: K8 in K18 v HT-29 nesmrtno črevesno celico, medtem ko K5 in K14 konstrukte v ozadje nesmrtnih zdravih keratinocitov. Z antibiotsko selekcijo smo v dveh krogih opravili selekcijo kandidatnih klonov. Temu je nato sledila izbira klonov na podlagi izražanja transgenega proteina. Izbrane klone smo namnožili in na njih izvajali nadaljnje eksperimente. Na teh celicah smo predvsem opravili celične teste proliferacije in metabolične aktivnosti, teste transcitoze (paracelularne prepustnosti skozi monosloj celic), ter "heat-shock" teste (teste zviševanja temperature, ki tako fizično obremeni keratinski citoskelet). S temi testi smo želeli preučiti vpliv mutacije na določene lastnosti celic. Uspeli smo dokazati, da ne glede na tip keratina (epidermalni ali črevesni), ko pride do mutacije v teh proteinih, se zviša prepustnost epitelijskih celic za male molekule. Medtem ko smo pri K5 in K14 že pokazali, da težke mutacije povzročajo znižanje izražanja proteinov različnih medceličnih povezav (Liovic et al, 2009), gre pri črevesnih celicah predvsem za zmanjšanje števila funkcionalnih tesnih stikov. Namreč, kladin-4 (angl. claudin-4), ki je integralni membranski protein in komponenta dolgih verig, ki tvorijo tesne stike, ima še posebej v primeru mutacije K18 S230T zelo razpršeno distribucijo v primerjavi s kontrolnimi celicami. Pokazali smo tudi, da "heat-shock" pri tej celični liniji povzroča dobesedno odvajanje celic od podlage, kar kaže na njen visok patološki učinek. Posebna zanimivost je, da so to mutacijo (K18 S230T) zaradi pomankanja podatkov (omenja se le v enem članku, Owens et al, J Cell Sci 2004;117:1989) do sedaj označevali le kot polimorfizem. Zato smo v sodelovanju s prof Jure Stojanom z Medicinske fakultete in njegovim računalniškim programom ENZO (<http://enzo.cmm.ki.si>) preučili kinetiko reakcij, ki jih je skupina v Dundeeju (Škotska, Velika Britanija) pridobila za (iste) K8 in K18 mutante s pomočjo plazmone resonance. V članku je bilo objavljeno, da se mutante šibkejšje vežejo za svojega partnerja (K8 za K18 in obratno) kot pa v primeru normalnega zaporedja. S programom ENZO smo pa pridobili dodatno informacijo, izračunali smo konstante disociacije (Kd) posameznih K8/K18 kompleksov. Kd nam pove, koliko je treba energije vložiti, da se nastali dimer razbije (oz. ponovno razstavi na monomerne komponente). Po teh izračunih je

najtežja mutacija ponovno K18 S230T, ker ima najvišjo Kd, sledijo ji K8 K464N in K8 G62C. Pomembno je vedeti, da kljub dveh desetletjem molekularno-bioloških raziskav strukture in funkcije keratinskih proteinov in keratinskega citoskeleta, še vedno ni znana kristalna struktura kateregakoli od teh proteinov. Poznamo le delno strukturo za vimentin (ki je še eden izmed proteinov, ki tako kot keratini, pripada multigenški družini proteinov, ki tvorijo intermediarne filamente), oz. tiste regije, ki tvorijo alfa vijačnice. Mutaciji K8 K464N in K8 G62C se nahajata izven helikalnih regij, v sklopu N- in C-terminus nestrukturiranih regij keratinske monomere zato je napovedati strukturo praktično nemogoče. Glede nato, da se K18 S230T nahaja v linker regiji L12, katero omejujeta 2A in 1B helikalni regiji, smo skupaj s prof Stojanom pristopili računalniškemu modeliranju K8/K18 L12 linkerja. Kot osnovo za modeliranje smo uporabili znane kristalne strukture proteinov, ki imajo keratinom podobne strukturne domene ter vse kar je do sedaj bilo znano o strukturi keratinov. V nastalem računalniškem modelu je lega mutacije K18 S230T takšna, da lahko ustvari dodatno (novo) vodikovo vez. Zanimal nas je možen vpliv te vezi, zato smo za ta model tudi opravili meritve fleksibilnosti L12 linker regije z različnimi simulacijami. Dobili smo potrditev, da ta regija pri mutanti, ki ima eno CH₃ skupino več kot kontrola (in s tem omejuje tudi možne rotacije drugih skupin) ima posledično zvišano rigidnost, oz. zmanjšano fleksibilnost. Vsi našeti podatki pridobljeni na celicah s celičnimi testi in s pomočjo računalniških simulacij kažejo na to, da je K18 S230T po vsej verjetnosti težja mutacija, ki je le zaradi pomankanja podatkov bila označena kot polimorfizem. V zaključek, dokazali smo, da celice, ki izražajo mutacije v keratinskih genih imajo poleg krhkosti tudi zvišano prepustnost za majhne molekule. Ko gre za črevesne celice, se s tem direktno zviša možnost vnetja, ki lahko nastane zaradi vdora patogenov in toksinov v krhko črevesno tkivo. V skladu z našo hipotezo iz tega lahko zaključimo, da nosilci mutacij v K8 in K18 so resnično bolj dovzetni za razvoj kroničnega vnetja črevesa. Glede na to, da gre za multigenško bolezen, je končni učinek takšnih sprememb odvisen tudi od številnih drugih faktorjev, kot je dedna zasnova posameznika, prehrana, življenjski slog ter stresni faktorji iz okolja. Pripravljamo izvirni znanstveni članek v katerem bodo zgoraj omenjeni rezultati predstavljeni. Članek bo poslan v revijo z visokim impact factorjem, Journal of Cell Science, ki objavlja članke s področja bazične znanosti.

Poleg tega smo v sklopu projekta želeli tudi izslediti mehanizme, ki se odvijajo v ozadju keratinskih mutacij, oz. ugotoviti ali obstajajo posebne skupine genov/signalne poti, ki se med zdravimi celicami in keratinskimi mutantami še posebej razlikujejo. Zato smo 2x ponovili eksperiment na proteinskih mikromrežah XP725 (Sigma) s proteinskimi ekstrakti celičnih linij pridobljenih iz biopsij kože EBS pacientov (epidermolysis bullosa simplex, vezana na mutacije v K5 /K14) in zdravih kontrol. Izbrali smo proteinski panel, ki je vseboval 725 proteiteles za detekcijo izražanja čez 500 tarčnih proteinov, ki sodelujejo v ključnih signalnih poteh kot so to celični cikel, apoptoza, MAPK/PKC. Analizi na proteinskih mikromrežah je sledila tudi analiza biološkega pomena rezultatov in medsebojnih interakcij izdvojenih tarčnih proteinov, katerih je bilo nekaj čez 40. Ugotovili smo, da skoraj polovico teh proteinov lahko razvrstimo v tri signalne poti, ki imajo ključno regulatorno vlogo v celičnem preživetju oz. celični smrti, obenem so pa tudi povezane s signalno potjo DNK popravljalnih mehanizmov, katero preučujemo v sklopu drugega ARRSovega projekta (J3-3617, nosilka M. Liovic): signaliziranje receptorjev smrti (angl. "death receptor signaling"), TNF signaliziranje (angl. "TNF signaling") in intrinzična pot apoptoze (vezana na ravnovesje med različnimi mitohondrijalnimi proteini, ki lahko pripelje do sproščanja citokroma C in aktivacije apoptoze). Z uporabo testov metabolične aktivnosti in proliferacije v prisotnosti stimulusa (ligandov TRAIL in TNF), ki sprožajo aktivacijo zgoraj omenjenih poti in apoptoze, smo na celičnih linijah pridobljenih iz biopsij kože bolnikov z EBS dokazali, da so keratinske težke mutante manj občutljive na ekstrinzične in intrinzične apoptotske signale, kot so to zdrave celice. S tem smo pridobili nove, dodatne informacije v prid naši hipotezi, da težke mutacije v keratinih lahko v epitelijskih celicah sprožijo niz fizioloških sprememb namenjenih preživetju, ki pa obenem lahko pripeljejo tudi do razvoja nekaterih lastnosti, ki so značilne za epitelijsko-mezenhimsko tranzicijo in nastanek tumorskih celic. Članek, ki bo povzel te rezultate in nekatere rezultate projekta J3-3617 je v začetni stopnji priprave.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Glavni cilji projekta so bili realizirani v celoti, rezultati podpirajo naše hipoteze in z zaključkom tega projekta so se odprla številna nova vprašanja in zanimive iztočnice za nadaljnji razvoj našega raziskovalnega dela na tem področju.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Program projekta se ni bistveno spreminjal in se je odvijal v skladu z zastavljenim delom. V času trajanja projekta se je pa žal raziskovalni tim zelo spreminjal, kar smo redno sporočali ARRSu. Vzroki za nastale spremembe v raziskovalnem timu so bile predvsem porodniška odsotnost ter zamenjave delovnih mest (odhod nekaterih sodelavcev v druge oddelke ali inštitute). Ne glede na te težave smo zadovoljni, saj smo svoje cilje dosegli in postavljene hipoteze potrdili.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	27780057	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	"Mutacije v keratinskih genih in bolezni kože in kožnih derivatov"
		ANG	Keratin gene mutations in disorders of human skin and its appendages
	Opis	SLO	Keratini, glavni strukturni proteini vseh epiteljskih tkiv, so raznolika skupina citoskeletnih proteinov, ki tvorijo intermediarne filamente, in prožajo strukturno podporo keratinocitom ter vzdržujejo integriteto tkiv. Izražanje keratinskih genov je uravnavao potem procesa diferenciacije. Med 54 znanimi keratinskimi geni pri človeku, 22 genov je povezanih z različnimi dednimi obolenji. Ta pregledni članek poroča o kliničnih, ultrastrukturnih, genetskih in molekularnih-biokemijskih karakteristikah številnih keratinskih genodermatoz, s poudarkom na EBS, EI in PC.
		ANG	Keratins, the major structural protein of all epithelia provide structural support to keratinocytes and maintain the integrity of the skin. Amongst the 54 known functional keratin genes in humans, about 22 different genes including, the cornea, hair and hair follicle-specific keratins have been implicated in a wide range of hereditary diseases. This review summarizes and discusses the clinical, ultrastructural, molecular genetics and biochemical characteristics of a broad spectrum of keratin-related genodermatoses, with special clinical emphasis on EBS, EI and PC.
	Objavljeno v	Academic Press.; Archives of biochemistry and biophysics; 2011; Vol. 508, issue 2; str. 123-137; Impact Factor: 2.935; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.24; WoS: CQ, DA; Avtorji / Authors: Chamcheu Jean Christopher, Siddiqui Imtiaz A., Syeed Deeba N., Adhami Vaqar M., Liović Mirjana, Mukhtar Hasan	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	27780569	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proizvajanje rekombinantnih proteinov v bakterijah: inkluzijska telesa in njihova uporaba v biomedicini
		ANG	Production of recombinant proteins in bacteria : the inclusion bodies formation and their use in biomedicine
	Opis	SLO	Somatostatin je bil prvi rekombinantni protein, ki je pridobljen iz E.coli. Danes je na tržišču več kot 160 biofarmaceutikov. Nastajanje inkluzijskih teles (IT) je dolgo predstavljalo problem za proizvodnjo biofarmaceutikov. Danes poznamo drugačna inkluzijska telesa, imenovana ne-klasična (nkIT), ki vsebujejo velik delež pravilno zvitih in biološko aktivnih proteinov. Takšna IT so lahko uporabna za izolacijo proteinov ali za izolacijo aktivnih nanodelcev. Ker gre za področje, ki se hitro razvija, lahko pričakujemo, da bo v bližnji prihodnosti prišlo do razvoja in uporabe aktivnih IT.
			Four decades have passed since the first recombinant protein, somatostatin,

		was produced in Escherichia coli. To date, more than 160 biopharmaceuticals gained medical approval. For a long time IB formation represented a problem in protein production. Recent studies reveal that friendlier bacterial cultivation leads to production of non-classical IBs (ncIBs), composed of properly folded and biologically active proteins. Such active ncIBs can be used either for protein isolation (production) or as active nanoparticles, a further development of the use of active IBs is expected.
	Objavljeno v	Bentham Science Publishers; Recent patents on biomedical engineering; 2010; Vol. 3, issue 3; str. 153-161; Avtorji / Authors: Peternel Špela, Liović Mirjana
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	25777881 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Težke mutacije v keratinih 5 in 14 povzročajo znižanje izražanja medceličnih povezovalnih proteinov</p> <p><i>ANG</i> Severe keratin 5 and 14 mutations induce down-regulation of junction proteins in keratinocytes</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> V K5 in K14 mutantnih (EBS) keratinocitih smo odkrili, da imajo številni geni, ki kodirajo različne proteine citoskeleta, spremenjeno izražanje. Gre predvsem za gene, ki kodirajo komponente medceličnih stikov. Da je znižanje res posledica keratinskih mutacij ne pa kakšnih drugih faktorjev smo dokazali na izogenskih celičnih linijah (zdravi keratinociti v katere smo vnesli iste mutacije kot jih izražajo EBS celice). Ta podatek pojasnjuje nekatere plati same EBS patologije. Oslabljene medcelične povezave lahko prispevajo zvišanem tveganju EBS bolnikov za razvoj bazalnega celičnega karcinoma.</p> <p><i>ANG</i> In K5 and K14 mutant (EBS) keratinocytes we found many genes associated with the cytoskeleton having altered expression levels; in particular cell junction components are down-regulated. That this is due to the expression of the mutant keratins, and not to other genetic variables, is supported by experiments on isogenic cells we generated from wild type keratinocytes transfected with the same K5 and 14 mutations. These findings help explain other aspects of EBS-associated pathology. The weakened cell junctions may be also contributing to the reported increased risk of BCC in EBS patients.</p>
	Objavljeno v	Academic Press.; Experimental cell research; 2009; Iss. 17, Vol. 315; str. 2995-3003; Impact Factor: 3.589; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.867; WoS: DM, DR; Avtorji / Authors: Liović Mirjana, D'Alessandro Mariella, Tomić-Canić Marjana, Bolshakov Viacheslav N., Coats Stephanie E., Lane E. Birgitte
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	4058138 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Nova mutacija (p.Thr198Ser) v 1A heliksu keratina 5 povzroča lokalizirano varianto Epidermolysis bullose simplex</p> <p><i>ANG</i> A novel mutation (p.Thr198Ser) in the 1A helix of keratin 5 causes the localized variant of Epidermolysis Bullosa Simplex</p>
		Novo drugačnosmiselno mutacijo (p.Thr198Ser) v 1A heliksu keratina 5 smo

	Opis	SLO	odkrili v štiri-generacijski družini z lokalizirano obliko epidermolysis bullose simplex (EBS-loc), dedno boleznijo krhkosti kože, ki jo povzročajo mutacije v keratinih K5 ali K14. K5 p.Thr198Ser se nahaja na C-terminalnem delu 1A helikalne domene K5 in je s tem izven "vročih točk" za mutacije v K5. Poročamo o prvem primeru mutacije, ki prizadene mesto 30 1A heliksa (1A:T30S) v kateremkoli od 54 znanih keratinov.
		ANG	A novel missense mutation (p.Thr198Ser) in the 1A helix of keratin 5 (K5) has been identified in a four-generation family with a history of the localized variant of epidermolysis bullosa simplex (EBS-loc), a genetic skin fragility disorder caused by K5 or K14 mutations. K5 p.Thr198Ser lies at the C-terminal end of the 1A helical domain and is considered to be outside of the main mutation hotspot region. This is the first reported mutation to affect position 30 of the 1A helix (1A:T30S) in any of the 54 known keratins.
	Objavljeno v	Munksgaard; Experimental dermatology; 2009; Vol. 18, issue 7; str. 650-652; Impact Factor: 3.239; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.95; A': 1; WoS: GA; Avtorji / Authors: Bowden Paul E., Liović Mirjana, Knight Arthur G.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	28273369	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kemični šaperoni ščitijo EBS keratinocite od toplotnega stresa: vloga stresnih proteinov in MAP kinaz
		ANG	Chemical chaperones protect epidermolysis bullosa simplex keratinocytes from heat stress-induced keratin aggregation
	Opis	SLO	Spremljali smo vpliv toplotnega šoka na agregacijo keratinskih filamentov v celičnih linijah pridobljenih iz EBS pacientov in zdravih kontrol, kot tudi ali lahko kemična šaperona TMAO in 4PBA zaščitita keratinske mutante. Proteosomski inhibitor MG132 in p38 MAP kinazni inhibitor SB203580 imata negativen učinek, kar pomeni, da proteosomi in proces fosforilacije imajo pomembno vlogo pri odstranjevanju keratinskih agregatov. Istočasno so celice, ki smo prvo tretirali ali s TMAO ali s 4PBA, imele bistveno znižano število agregatov. TMAO deluje na celice preko p38/cjun N-terminalne kinaze (JNK) in HSPA1A proteina. Slednji je stresni protein, ki se aktivira v primeru toplotnega šoka in v keratinskih mutantah kolokalizira s fosforiliranim keratinom. Rezultati kažejo na možnost uporabe TMAO in 4PBA šaperonov za razvoj nove oblike terapije EBS in drugih keratinopatij.
		ANG	Epidermolysis bullosa simplex (EBS) is a blistering skin disease caused by mutations in keratin genes (KRT5 or KRT14), with no existing therapies. Aggregates of misfolded mutant keratins are seen in cultured keratinocytes from severe EBS patients. In other protein-folding disorders, involvement of molecular chaperones and the ubiquitin-proteasome system may modify disease severity. In this study, the effects of heat stress on keratin aggregation in immortalized cells from two patients with EBS (KRT5) and a healthy control were examined with and without addition of various test compounds. Heat-induced (43 °C, 30 minutes) aggregates were observed in all cell lines, the amount of which correlated with the donor phenotype. In EBS cells pre-exposed to proteasome inhibitor, MG132, and p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitor, SB203580, the proportion of aggregate-positive cells increased, suggesting a role of proteasomes and phosphorylation in removing mutated keratin. In contrast, aggregates were reduced by pretreatment with two chemical chaperones, trimethylamine N-oxide (TMAO) and 4-phenylbutyrate (4-PBA). TMAO also modulated stress-induced p38/c-jun N-terminal kinase (JNK) activation and expression of heat shock protein (HSPA1A), the latter

		of which colocalized with phosphorylated keratin 5 in EBS cells. Taken together, our findings suggest therapeutic targets for EBS and other keratinopathies.
Objavljeno v		Williams & Wilkins; The Journal of investigative dermatology; 2011; Vol. 131, issue 8; str. 1684-1691; Impact Factor: 6.314; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.839; A'': 1; A': 1; WoS: GA; Avtorji / Authors: Chamcheu Jean Christopher, Navsaria Harshad, Pihl-Lundin Inger, Liović Mirjana, Vahlquist Anders, Törmä Hans
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	30198233 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Receptorji celične smrti in DNK popravilni mehanizmi so spremenjeni pri EBS Dowling/Meara keratinocitih
		<i>ANG</i> Death receptor signaling and DNA damage response mechanisms are altered in EBS Dowling-Meara keratinocytes
	Opis	<i>SLO</i> Rezultati so bili predstavljeni na mednarodni konferenci ESDR 2012 v obliki posterja
		<i>ANG</i> The results were presented as a poster at the international meeting ESDR 2012
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	Williams & Wilkins; The Journal of investigative dermatology; 2012; Vol. 132, suppl. 2; str. S101; Impact Factor: 6.314; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.839; WoS: GA; Avtorji / Authors: Zupančič Tatjana, Ozir Mateja, Bolshakov Viacheslav N., Lane Birgitte E., Serša Gregor, Törmä Hans, Liović Mirjana
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	4131704 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Archeosomi kot novi dostavni sistem za celice kože
		<i>ANG</i> Archeosomes as new therapy delivery vehicles for skin cells
	Opis	<i>SLO</i> Rezultati so bili predstavljeni na mednarodni konferenci ESDR 2012 v obliki posterja
		<i>ANG</i> The results were presented as a poster at the international meeting ESDR 2012
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	Williams & Wilkins; The Journal of investigative dermatology; 2012; Vol. 132, no. suppl. 2; str. S96, [no.] 543; Impact Factor: 6.314; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.839; WoS: GA; Avtorji / Authors: Liović Mirjana, Ozir Mateja, Ota Ajda, Zupančič Tina, Poklar Ulrich Nataša
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	29227481 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Posledice keratinskih mutacij v epidermolysis bullosa simplex (EBS) keratinocitih gojenih v kulturi so odvisne od pogojev rasti
		<i>ANG</i> The consequences of keratin gene mutations in epidermolysis bullosa simplex (EBS) keratinocytes grown in culture are influenced by growth conditions

Opis	SLO	The results were presented as a poster at the international meeting ESDR 2011	
	ANG	The results were presented as a poster at the international meeting ESDR 2011	
Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		
Objavljeno v	Williams & Wilkins; The Journal of investigative dermatology; 2011; Vol. 131, suppl. 2; str. S57; Impact Factor: 6.314; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.839; WoS: GA; Avtorji / Authors: Zupančič Tina, Törmä Hans, Lane Brigitte E., Liović Mirjana		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
4.	COBISS ID	30125273	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Kako utišati okvarjene gene v globini kože	
	ANG	How to silence genes deep in the skin	
Opis	SLO	V intervjuju je predstavljen problematika bolezni kože vezanih na keratine in najnovejše pristope k razvoju možnih terapij	
	ANG	In the interview the field of keratin related skin disorders was presented as well as the newest attempts to develop functional therapies	
Šifra	F.30 Strokovna ocena stanja		
Objavljeno v	Delo; Delo; 2012; Letn. 54; str. 16; Avtorji / Authors: Liović Mirjana		
Tipologija	1.22 Intervju		

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V letu 2012 smo objavili tudi dva nova članka:

1. Keratinocyte-based cell assays: their potential pitfalls. Zupancic T, Ozir M, Törmä H, Komel R, Liovic M. Arch Dermatol Res. 2012 Nov;304(9):765-8. doi: 10.1007/s00403-012-1285-6. PMID:22983161. COBISS.SI-ID 30115545

2. Inclusion bodies as potential vehicles for recombinant protein delivery into epithelial cells. Liovic M, Ozir M, Zavec AB, Peternel S, Komel R, Zupancic T. Microb Cell Fact. 2012 May 24;11:67. doi: 10.1186/1475-2859-11-67. PMID: 22624805. COBISS.SI-ID 5014298

Nekateri drugi objavljeni znanstveni članki članov raziskovalne skupine:

1. Suštar V, BedinaZavec A, Stukelj R, Frank M, Bobojević G, Janša R, Ogorevc E, Kruljc P, Mam K, Simunič B, MančekKeber M, Jerala R, Rozman B, Veranič P, Hägerstrand H, KraljIglič V. Nanoparticles isolated from blood: a reflection of vesiculability of blood cells during the isolation process. Int J Nanomedicine. 2011;6:273748.

2. Suštar V, BedinaZavec A, Stukelj R, Frank M, Ogorevc E, Janša R, Mam K, Veranič P, Kralj Igljč V. Postprandial rise of microvesicles in peripheral blood of healthy human donors. Lipids Health Dis. 2011 Mar 21;10:47.

3. Peternel S. Bacterial cell disruption: a crucial step in protein production. N Biotechnol. 2011 Oct 1. [Epub ahead of print]

4. Peternel S, Komel R. Active Protein Aggregates Produced in Escherichia coli. Int J Mol Sci. 2011;12(11):827587.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹**10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰**

SLO

V tem projektu smo predstavili dokaze v prid dveh hipotezam. Kot prvo, pokazali smo, da mutacije v keratinih ne samo znižajo izražanje proteinov medceličnih povezav, temveč tudi vplivajo na razpored teh povezav v celični membrani ter, da tovrstne spremembe lahko izzovejo tudi mutacije v keratinih prostega epitelija K8/K18. Kot prvi smo dokazali, da mutacije v K8/K18 vplivajo na paracelularni transport in povzročajo zvišanje prepustnosti celic potem destabilizacije tesnih stikov. Kot drugo, odkrili smo še eno lastnost oz. posledico keratinskih mutacij, manjšo občutljivost keratinskih mutantov na apoptotske signalne molekule, kot so to TRAIL in TNF. Ti rezultati kažejo na to, da zaradi mutacij keratinske mutante doživijo številne fiziološke spremembe, ki so dejansko kompenzacijski mehanizmi z vlogo, da omogočijo preživetje in proliferacijo celic, ter zaraščanje ran (ko gre za bolezni krhkosti tkiva). Žal z druge strani te iste spremembe pripeljejo celice korak bližje spremembam epiteljsko-mezenhimske tranzicije in tumorogeneze. Opisane najdbe so izvirne in od temeljnega pomena za nadaljnji razvoj bazične znanosti na tem področju.

ANG

We have provided evidence in favour of two hypotheses. First, keratin gene mutations not cause a down-regulation in cell junction proteins, but also in their distribution, and this does reflect also on the function of simple epithelial keratins K8/K18. We have demonstrated for the first time that K8/K18 mutations do affect paracellular transport and can induce an increase in "cell leakage" through tight junction destabilization. Second, we have demonstrated that severe keratin mutants have another joint characteristic, which is a lower sensibility to apoptosis inducing ligands, such as TNF and TRAIL. These data demonstrate that cells carrying keratin gene mutations suffer from a number of physiological changes, which on one hand are compensational mechanisms that function to promote cell survival, proliferation and wound healing (in terms of tissue fragility disorders), while on the other are a step closer towards epithelial-mesenchymal transformation and tumor genesis. These findings are original and of great importance for the development of basic science in this field of research.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

S svojim raziskovalnim delom smo obenem predstavljali tudi Republiko Slovenijo v tujini, na mednarodnih konferencah v EU in Ameriki. S svojim delovanjem prispevamo k nadaljnjemu razvoju znanosti na našem področju in se nahajamo v ozkem krogu visoko-tehnološko razvitih držav. Nadaljnji razvoj je sigurno možen, ampak potrebuje bistveno večja vlaganja v raziskave in razvoj novih tehnologij kot to trenutna situacija dovoljuje.

ANG

through our research and by presenting our work at international meetings in the EU and USA we have also advertised Slovenia and Slovenian science. We have many international collaborators and we are part of a privileged number of top labs in the world in this field. Further development is possible, but it demands much higher investments into research and development than there are at the moment.

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

F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
	Varovanje okolja in trajnostni					

G.06.	razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	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 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Pripravili smo prvi tovrstni model L12 linker regije katerega koli keratinskega proteina, v našem primeru je šlo za K8/K18 heterodimer. V modelu je tudi označen položaj mutacije K18 S230T za katero smo tudi z fiziološkimi testi dokazali, da ima patološki učinek. Priponka: slide prvi model K8/K18 L12 linker regije. Na modelu je označen položaj mutacije K18 S230T, ki povzroča znižanje fleksibilnosti te regije.

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:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Mirjana Liović

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	15.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/280

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevaljna 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](#)

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

³ 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](#)

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

⁵ 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](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ 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](#)

⁹ 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](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² 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](#)

¹³ 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

32-FC-E9-4F-B4-D3-28-73-CB-B4-CD-F4-ED-C3-DA-46-63-42-66-F9