

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/55

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-9359
Naslov projekta	Vpliv citrulinacije na razgradnjo proteinov zunajcikličnega matriksa s cisteinskimi in metaloproteazami v artritičnih sklepih
Vodja projekta	7561 Boris Turk
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.245
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	355 Ortopedska bolnišnica Valdoltra
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Večina proteinov je podvržena različnim posttranslacijskim modifikacijam. Tako se lahko z eno ali večimi reakcijami za posamezno posttranslacijsko modifikacijo spremeni večina aminokislinskih preostankov, ki sestavljajo oziroma kodirajo posamezen protein. Zaradi tega ima tako spremenjen protein prisotne redke aminokislinske preostanke, ki lahko pomembno vplivajo na strukturo in funkcijo izbranega proteina. Citrulinacija je posttranslacijska modifikacija, kjer se ob prisotnosti encima peptidilarginin deiminaze (PAD) spremenijo argininski aminokislinski

preostanki v tarčnem proteinu v citrulin. Predvideva se, da citrulinacija predstavlja enega ključnih korakov pri nastanku in razvoju revmatoidnega artritisa (RA). Prav takšna modifikacija telesu lastnih proteinov lahko povzroči nastanek novih epitopov, za katere ne obstaja imunska toleranca, in lahko pri posamezniku izzove avtoimunski odziv, hkrati pa proteini postanejo bolj dovzetni za proteolizno razgradnjo. Citrulinirani proteini so vpleteni v posamezne fiziološke procese in nekateri med njimi nastanejo v končni stopnji življenjskega cikla posameznih celic. PAD2 in PAD4 lahko katalizirata citrulinacijo filagrina, K1 keratina in trihialina med končno celično diferenciacijo epidermalnih celic, ki tako izgubijo urejeno strukturo. Vimentin in histoni se modificirajo med programirano celično smrtjo makrofagov. Citruliniran fibrin je povezan z vnetnimi spremembami v sinoviji bolnikov obolenih z RA. Citrulinacija mielin bazičnega proteina pri multipli sklerozii pa vodi do šibkejših interakcij tega proteina s fosfolipidi, kar vpliva na prenos živčnih impulzov v Schwanovih celicah in oligodendritih. PAD4 ima pomembno vlogo tudi v znotrajedni citrulinaciji histonov in pri regulaciji izražanja genov.

Preproste definicije sklepnih obolenj ni mogoče podati, saj poleg sklepov ter mišic in tkiv, ki sklepe obdajajo, vnetni procesi pogosto zajamejo tudi notranje organe. V splošnem delimo sklepna obolenja v dve skupini, vnetna, mednje sodi revmatoidni artritis (RA), in degenerativna, kamor uvrščamo osteoartritozo (OA). RA je praviloma avtoimunsko obolenje, povezano s kroničnim vnetjem, ki simetrično prizadane sklepe kot tudi obklesne dele, in katerega natančen vzrok še ni znan. Je najpogostejša oblika artritisa in drugo najpogostejše obolenje sklepov. Razširjen je po vsem svetu in prizadane vse rase in etnične skupine. Povezan je s hiperproliferacijo celic iz sinovijske membrane, ki se kaže v obliki sklepnega vnetja (sinovitis) in posledično privede do trajne poškodbe sklepov. Prizadane približno 1 % odrasle populacije med 25. in 50. letom starosti in bistveno vpliva na kvaliteto njihovega življenja. Ženske obolevajo trikrat pogosteje kot moški, kar se opazi zlasti v rodnem obdobju. V nasprotju z RA je OA degenerativno obolenje, ki prizadane večino prebivalstva starejšega od 65. let. Poglavitna morfološka značilnost OA je počasna razgradnja hrustanca z občasnim vnetjem sklepa (sinovitis). Končna oblika RA in OA se tako odraža v razgradnji sklepov, ki ne zmorejo več opravljati svojih funkcij, kar močno prizadane kvaliteto bolnikovega življenja. Kljub povsem različnim etiologijam obeh sklepnih obolenj pa imajo končna stanja zelo podobno lastnosti: pri obeh igrajo proteaze, predvsem cisteinske in metaloproteaze, ključno vlogo pri razgradnji sklepov. Proteaze tako predstavljajo eno ključnih tarč za razvoj novih zdravil za zdravljenje RA in OA. Poglavitno vlogo so pri razgradnji sklepa sprva pripisovali nevtralnemu metaloproteazu zunajceličnega matriksa (MMP-jem), vendar so kasnejše raziskave pokazale, da imajo lokalna mikrookolja na površini hrustanca lahko kisel pH in s tem predstavljajo optimalno območje za delovanje lizosomskih cisteinskih katepsinov. Cisteinski katepsini imajo pomembno vlogo tudi pri procesiranju in predstavljanju antigenov, preoblikovanju kosti ter pri procesiranju citokinov in kemokinov (Vasiljeva in sod. 2007).

Diagnoza RA temelji predvsem na vidnih kliničnih znakih posameznega bolnika z zelo omejeno laboratorijsko diagnostiko. Tako pri bolnikih s krvnimi testi velikokrat preverjajo prisotnost različnih protiteles, ki delujejo proti lastnim antigenom (avtoprotitelesa). Največkrat v serumu preverjajo prisotnost revmatoidnega faktorja (RF), vendar je le-ta prisoten le pri ~ 70 % bolnikov. Najbolj specifična družina avtoprotiteles pri RA so protitelesa proti citruliniranim peptidom. Prisotnost protiteles, ki prepoznajo citrulinirane peptide v serumu posameznika, je v neposredni korelaciji z razvojem RA ter stopnjo poškodbe sklepov. V nekaterih primerih so ta protitelesa odkrili nekaj let pred prvimi kliničnimi znaki obolenja in so zato postala zelo uporaben diagnostični in prognostični kazalec. Citrulinirane peptide so do sedaj zaznali samo v sklepnih tkivih in tekočinah, ki so bili bolezensko spremenjeni, v zdravih pa ne. Prisotnost sinovijskih citruliniranih peptidov naj bi povzročila aktivacijo sistema limfocitov B, ki sintetizirajo protitelesa, od katerih so nekatera usmerjena proti lastnim antigenom, in s tem povzročijo avtoimunski odziv.

Poglavitna cilja predlaganega raziskovalnega projekta sta bila študij vpliva citrulinacije proteinov zunajceličnega matriksa na invazivnost fibroblastov in s tem na razgradnjo tkiva in identifikacija za razgradnjo odgovornih proteaz. Za napredovanje RA je prav tako zelo pomembna transformacija fibroblastov v sinovijski membrani, ki postanejo invazivne ne glede na stimulacijo z makrofagi. V predlaganem projektu smo identificirali proteaze v kliničnih vzorcih bolnikov s sklepnimi obolenji, ovrednotili *in vitro* razgradnjo citruliniranih proteinov z različnimi proteazami in raziskali vlogo lizosomskih cisteinskih katepsinov B, K, L in S ter metaloproteaz zunajceličnega matriksa-1, -3 in -13. Raziskave smo opravili v sodelovanju s skupinama s

Kliničnega oddelka za revmatologijo na UKC Ljubljana (prof. Blaž Rozman) ter Ortopedske bolnišnice Valdoltra (mag. Rihard Trebše), ki bosta sodelovali predvsem pri delu s kliničnimi vzorci. Sodelovali smo tudi s skupinami iz tujine: iz Nizozemske (prof. G. Pruijn, Nijmegen Centre for molecular Life Sciences), Kanade (prof. C.M. Overall, University of British Columbia), Velike Britanije (prof. H. Nagase, Kennedy Institute for Rheumatology, London) in ZDA (prof. G. S. Salvesen, Burnham Institute, La Jolla; dr. M. Bogoyo, Stanford University). S pomočjo metod molekularne in celične biologije ter biokemije smo poskušali doseči zastavljene cilje:

Tako smo v kliničnih vzorcih sinovijske tekočine bolnikov z RA in OA z uporabo različnih fluorogenih substratov določili prisotnost izbranih lizosomskih cisteinskih proteaz (katepsinov B, K, L in S) ter metaloproteaz zunajceličnega matriksa-1, -3 in -13 kot tudi endogenih inhibitorjev proteaz. Prav tako smo prisotnost izbranih proteaz določili z pomočjo metod imunodetekcije ter z encimsko-immunskimi testi (ELISA) (Požgan in sod., 2010). V tem letu smo optimizirali tudi postopek za izolacijo RNA iz kliničnih vzorcev sklepnega hrustanca bolnikov z RA in OA, vendar se je kasneje pokazalo, da je prišlo do razgradnje RNA v tkivu zaradi težav pri odvzemu vzorcev. Izdelali smo postopek za izolacijo fibroblastov iz sinovijskih membran bolnikov z RA in OA. Z imunodetekcijo smo ovrednotili vsebnost cisteinskih katepsinov v celicah brez in po stimulaciji z provnetnimi citokini. Na tem celičnem modelu smo preizkusili tudi nekaj fluorescentno označenih sond za detekcijo proteaz, ki smo jih razvijali v mednarodnem konzorciju CAMP (EU FP6). Z aktivnostnimi probami za cisteinske katepsine smo tudi potrdili diferencialno izražanje teh molekul v sinovialnih fibroblastih po stimulaciji s provnetnimi citokini in s tem dokazali tudi vrednost in pomen novih sond za razumevanje bioloških procesov. Dva članka s tega področja sta še v pripravi, objavili pa smo že prvo pripravo in karakterizacijo sond za katepsina S in L (skupaj s sodelavci iz Sanofi Aventis; Watzke in sod., 2008), ki smo jih nato uporabili pri delu.

Ker je znano, da se pri patoloških stanjih, kot je RA, katepsini pogosto izločajo kot zimogeni, smo del projekta posvetili tudi mehanizmu aktivacije cisteinskih katepsinov v prisotnosti in odsotnosti glikozaminoglikanov, ki so prisotni v velikih količinah v sklepih in tako lahko vplivajo na aktivnost cisteinskih katepsinov v sklepih. Tako smo ugotovili, da glikozamini bistveno vplivajo na pospešitev aktivacije katepsinov, pri čemer pomembno spremenijo strukturo proencima, ki tako postane bolj dovzeten za procesiranje. Pri vezavi glikozaminoglikanov na prokatepsin B smo nadalje ugotovili, da o ključni pozitivno nabiti aminokislinski preostanki na površini zrele molekule encima (za velike molekule) ter na propeptidu (Lys39, Arg40) za male molekule glikozaminoglikanov) (Caglič in sod. 2007). Poleg tega pa smo ugotovili, da ima že tudi sam proencim majhno katalitsko aktivnost, kar je lahko dovolj za nezaželeno proteolizo v patoloških stanjih (rozman-Pungerčar in sod. 2009).

Citrulinacija je posttranslacijska modifikacija proteinov, ki pa v sklepih poteka le v patoloških pogojih. Optimizirali smo postopek *in vitro* citrulinacije s pomočjo encima PAD (peptidilarginin deiminaza). Standardni postopek citrulinacije poteka pri 55 °C, kar je za mnoge proteine previsoka delovna temperatura. Postopek smo priredili tako, da lahko proces poteka pri 37 °C, pri tem pa smo uporabili 2 enoti encima PAD namesto ene, kar ustreza 2 μM koncentraciji encima, in postopek pospešili z dvournim stresanjem pri izbrani temperaturi. Prav tako smo uspešno optimizirali pogoje uporabe protiteles proti citruliniranim proteinom. V začetku smo uporabili model sojinega inhibitorja tripsina tako v nativni obliki kot *in vitro* citruliniranega z encimom PAD. V nadaljevanju smo citrulinirane proteine detektirali tudi v celičnih lizatih hondrocitnih celičnih linij, *in vitro* citruliniranih z encimom PAD, kot tudi v histonu, ki ima aminokislinski preostanek citrulin prisoten že v nativni obliki. V tej fazi smo pričeli z optimizacijo pogojev cepitve citruliniranih in necitruliniranih analogov modelnih proteinov s katepsinom B (časovna in koncentracijska odvisnost) z namenom, da vzpostavimo model za preučevanje učinkovitosti cepitev citruliniranih in necitruliniranih proteinskih analogov z izbranimi proteazami. Kot modelna proteina smo izbrali kolagen tipa I in tipa II, ki predstavljata glavni sestavini sklepnega matriksa in organske mase kostnine, ter pomembno vplivata na njune lastnosti. Spremembe v strukturi kolagena so poglaviti razlog za prizadetost sklepov pri bolnikih z OA in RA.

Nato pa smo skušali ugotoviti ali so citrulinirani proteini lahko boljši substrat za cisteinske katepsine ter metaloproteaze zunajceličnega matriksa (MMP). Za postavitev modela smo najprej optimizirali *in vitro* citrulinacijo obeh kolagenov s pomočjo encima PAD (peptidilarginin-deaminaza) pri 37°C in nato določili optimalne pogoje za poskuse cepitve kolagena z izbranimi proteazami. V nadaljevanju smo sistematično naredili *in vitro* cepitve citruliniranega in

necitruliniranega kolagena tipa I tipa in II z izbranimi cisteinskimi katepsini (B, K in S) ter z metaloproteazami zunajceličnega matriksa 1 in 3, pri različnih koncentracijskih razmerjih substrata in encima in različnih trajanjih inkubacije. Uspešnost citrulinacije smo preverili z uporabo protiteles proti citruliniranim proteinom. Produkta cepitve oziroma razgradnje pa smo ugotavljali po analizi reakcijskih mešanic z gelsko elektroforezo v prisotnosti denaturanta NaDS (NaDS-PAGE) in barvanjem z koloidnim srebrom. Dokazali smo, da je citruliniran kolagen tipa I veliko boljše tarča za cepitve oziroma za razgradnjo z vsemi izbranimi cisteinskimi katepsini kot pa necitrulinirana oblika. V nadaljevanju se je pokazalo, da se je v primeru kolagena tipa I pri 37 °C spremenila struktura proteina. Znano je, da se lahko fibrilarni kolageni, torej tudi oba naša modelna proteina, pri 37 °C denaturirajo in preidejo iz nativne oblike kolagena v želatino, kar se je tudi zgodilo v primeru modelnega proteina kolagena tipa I. Želatina je v primerjavi s fibrilarnimi oblikami nativnih kolagenov bolj dovzetna za proteolizno razgradnjo. Rezultati cepitev oziroma procesiranja kolagena tipa II se precej razlikujejo v primerjavi z rezultati pri želatini kolagena tipa I. Pri izbranih eksperimentalnih pogojih nismo bili uspešni z *in vitro* reakcijo citrulinacije pri 37 °C. Oba fibrilarna kolagena sta sestavljena iz trojne vijačnice. Trojno vijačnico kolagena tipa I tako sestavljata dve $\alpha 1$ in ena $\alpha 2$ verige, medtem ko strukturo trojne vijačnice kolagena tipa II določajo tri identične verige. Tako lahko tudi ta razlika v sestavi trojne vijačnice kolagena tipa I in tipa II razlog za različno uspešnost posttranslacijske modifikacije, saj je bilo pokazano, da lahko oblika sekundarne strukture proteinov pomembno vpliva na uspešnost citrulinacije. Neuspešnost citrulinacije pri uporabljenih eksperimentalnih pogojih smo tudi potrdili s pomočjo imunodetekcije. Citrulinacija pa je bila uspešna, ko pa smo nativno obliko kolagena tipa II pred citrulinacijo dve uri inkubirali pri temperaturi 55 °C in tako dobili želatino kolagena tipa II, hkrati pa smo morali podaljšati tudi čas reakcije na 16 ur pri 37 °C. Pokazali pa smo tudi to, da se nativna oblika kolagena tipa II pri 37 °C v *in vitro* pogojih ohrani, kar še dodatno otežuje posttranslacijsko modifikacijo. Tako v primeru nativne oblike kolagena tipa II nismo opazili nobene razgradnje ali procesiranja z izbranimi cisteinskimi proteazami pri uporabljenih eksperimentalnih pogojih. Zato smo se odločili, da v reakcijsko mešanico dodamo glikozaminoglikan hondroitin sulfat A, z namenom, da pospešimo reakcije razgradnje oziroma procesiranje. Dobljeni rezultati so pokazali, da izbrani cisteinski katepsini ob prisotnosti hondroitin sulfata A sicer procesirajo nativno obliko kolagena tipa II, vendar je niso razgradili. Prav tako med posameznimi cisteinskimi katepsini ni bilo opaženih bistvenih razlik. Razgradnje oziroma procesiranja želatine kolagena tipa I in nativne oblike kolagena tipa II z MMP-1 niso pokazale bistvenih razlik. Tako smo v vseh primerih opazili procesiranje in delno razgradnjo γ -verige po dveh urah, vendar popolne razgradnje kolagenov nismo opazili. Ker se je izkazalo, da ima citrulinacija pozitiven vpliv na razgradnjo želatine kolagena tipa I z izbranimi cisteinskimi katepsini, ki v večini nimajo kolagenazne aktivnosti, smo v nadaljevanju uporabili še MMP-3 ali stromelizin-1, ki prav tako nima znane kolagenazne aktivnosti. Vendar tudi rezultati razgradnje oziroma procesiranja z MMP-3 niso pokazali bistvenih razlik med obema oblikama želatine kolagena tipa I. Prav tako pa ni prišlo do razgradnje ali procesiranja nativne oblike kolagena tipa II. Delo je trenutno v zaključnih fazah priprave pisanja članka. Rezultati pa so že bili predstavljeni na mednarodnih konferencah, kjer je bilo zanje veliko zanimanja, kajti citrulinacija postaja ena od izredno pomembnih posttranslacijskih modifikacij proteinov in to ne samo pri vnetnih obolenjih.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

V prvem letu raziskovanja smo vzpostavili modele, ki so nam služili za delo naprej. Tako smo pripravili model za proučevanje učinkovitosti razgradnje citruliniranih in necitruliniranih proteinov s cisteinskimi katepsini, osnovne celične modele za proučevanje aktivnosti proteaz in pripravili material za analizo vsebnosti protez in citruliniranih proteinov v kliničnih vzorcih bolnikov z RA in OA. Proučili pa smo tudi še vlogo glikozaminoglikanov na aktivacijo katepsinov in mehanizem te interakcije. V drugem letu raziskovanja smo preučevali postavljene modele, ki smo jih vzpostavili v prvem letu raziskovalnega projekta. V tretjem letu pa smo zaključili z raziskovalnim delom tega projekta in ugotovili, da citrulinacija dejansko lahko vpliva na razgradnjo posameznih proteinov in to predvsem s cisteinskimi katepsini ter manj za metaloproteaze matriksa. Nadalje pa smo še ugotovili na modelu prokatepsina B, da so lahko tudi že proencimi (zimogeni) aktivni, kar lahko pomembno vpliva na aktivnost proteaz pri vnetnih procesih, kjer se le-ti izločajo. Večina ciljev tega projekta je bila doseženih, preostali pa bodo ko bomo objavili še zadnje članke, ki so v pripravi.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Sprememb programa projekta ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Glikozaminoglikani olajšajo aktivacijo prokatepsina B preko porušitve interakcij med propeptidom in zrelem encimom
		ANG	Glycosaminoglycans facilitate procathepsin B activation through disruption of propeptide-mature enzyme interactions.
	Opis	SLO	Znano je, da ima katepsin B pomembno vlogo pri številnih celičnih procesih. Za njegovo delovanje je potrebna cepitev proregije proteina, ki preprečuje vezavo substrata v aktivno mesto encima. V tem članku smo pokazali, da glikozaminoglikani (GAG-i) pospešijo avtokatalitsko cepitev propeptidne regije in tako sprožijo aktivacijo katepsina B. Pokazali smo, da imajo preostanki His28, Lys39, in Arg40, ki se nahajajo na propeptidu, pomembno vlogo pri aktivaciji prokatepsina B s kratkimi GAG-i. Nadalje smo predpostavili, da imajo lahko GAG-i pomembno fiziološko vlogo pri aktivaciji prokatepsina B.
		ANG	Cathepsin B participates in numerous diverse cellular processes. In acquiring its activity, its proregion needs to be cleaved off. Here we demonstrate that glycosaminoglycans (GAGs), can accelerate the autocatalytic removal of the propeptide and subsequent activation of cathepsin B. Site-directed mutagenesis showed that His28, Lys39, and Arg40, located within the procathepsin B propeptide, have significant roles in the acceleration of procathepsin B activation induced by short GAGs. Therefore we proposed that GAGs may play a physiological role in the activation of procathepsin B.
	Objavljeno v	CAGLIČ, Dejan, ROZMAN PUNGERČAR, Jerica, PEJLER, Gunnar, TURK, Vito, TURK, Boris. Glycosaminoglycans facilitate procathepsin B activation through disruption of propeptide-mature enzyme interactions. J Biol Chem, 2007, 45, 282, 33076-33084; IF 5.581	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	20971303	
2.	Naslov	SLO	Naraščajoča pomembna vloga cisteinskih katepsinov pri boleznih in njihov potencial kot tarč za zdravila
		ANG	Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets.
	Opis	SLO	V tem članku smo kritično ovrednotili vlogo cisteinskih katepsinov pri različnih boleznih vključno z revmatoidnim artritisom in artrozo. Poleg tega smo opisali razvoj inhibitorjev cisteinskih katepsinov, ki so v predkliničnih in kliničnih raziskavah. Pri tem smo posebno pozornost namenili inhibitorjem katepsinov S in K, pri čemer je katepsin S pomembna tarča za avtoimuna obolenja vključno z revmatoidnim artritisom.
		ANG	In this article we critically evaluated the role of cysteine cathepsins in various disease states, including rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In addition, we have discussed preclinical and clinical development of inhibitors of cysteine cathepsins with major emphasis on cathepsins S and K with the former being an important target in autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis.
	Objavljeno v	VASILJEVA, Olga, REINHECKEL, Thomas, PETERS, Christoph, TURK, Dušan, TURK, Vito, TURK, Boris. Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. Curr. pharm. des., 2007, vol. 13, no. 3, str. 385-401.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	20500007		
3.	Naslov	SLO	Avtokatalitsko procesiranje prokatepsina B sproži aktivnost proencima
		ANG	Autocatalytic processing of procathepsin B is triggered by proenzyme activity.
		V tem članku smo z različnimi metodami pokazali, da ima prokatepsin B	

	Opis	SLO	majhno, vendar pomembno katalitsko aktivnost, ki zadošča za sprožitev avtokatalitske aktivacije encima. Na tej osnovi smo predpostavili, da ta model velja za vse cisteinske katepsine in je fiziološko pomemben pri različnih bolezenskih stanjih, vključno z RA in OA.
		ANG	Using different methods we demonstrated in this article that procathepsin B possess a small, but significant catalytic activity, which is sufficient to trigger autocatalytic activation of procathepsin B. We suggest that such a model applies to all cysteine cathepsins and is of physiological relevance in various disease states including RA and OA.
	Objavljeno v		ROZMAN PUNGERČAR, Jerica, CAGLIČ, Dejan, SAJID, Mohammed, DOLINAR, Marko, VASILJEVA, Olga, POŽGAN, Urška, TURK, Dušan, BOGYO, Matthew, TURK, Vito, TURK, Boris. Autocatalytic processing of procathepsin B is triggered by proenzyme activity. FEBS journal, 2009, vol. 276, no. 3, str. 660-668.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22392615
4.	Naslov	SLO	Profil izražanja in aktivnosti izbranih cisteinskih katepsinov in MMP-jev v vzorcih sinovijske tekočine bolnikov z RA in OA
		ANG	Expression levels of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteases in synovial fluid samples in patients with RA and OA
	Opis	SLO	Cisteinski katepsini in metaloproteaze imajo pomembno vlogo pri razvoju različnih sklepnih obolenj. Do sedaj ni bilo narejene primerjalne študije ravni izražanja izbranih proteaz in njihovih proteoliznih aktivnosti med bolniki z RA in OA. Tako smo pokazali, da sta oba izbrana cisteinska katepsina in metaloproteaze zunajceličnega matriksa-1, -3 in -13 prisotni v vzorcih sinovijske tekočine bolnikov in da je njihov nivo izražanja statistično značilno povišan pri bolnikih z RA.
		ANG	Cysteine cathepsins and matrix metalloproteases are considered to play important roles in the development of arthritic diseases. However, a detailed comparison between the protease levels and activities between rheumatoid arthritis samples and osteoarthritis samples has never been made. Here we report that both cysteine cathepsins B and S and matrix metalloproteases-1, -3 and -13 have been detected in patient synovial fluid samples with significantly higher levels detected in rheumatoid arthritis patients.
	Objavljeno v		POŽGAN, Urška, CAGLIČ, Dejan, ROZMAN, Blaž, NAGASE, Hideaki, TURK, Vito, TURK, Boris. Expression and activity profiling of selected cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Biol Chem, [in press] 2010, 8 str., doi: 10.1515/BC.2010.035.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		23546151	
5.	Naslov	SLO	Identifikacija genov za osteoporozo v primarni kulturi človeških osteoblastov s pomočjo mikromrež.
		ANG	A microarray based identification of osteoporosis-related genes in primary culture of human osteoblasts.
	Opis	SLO	Genetske osnove razvoja osteoporoze so še neznane. Raziskava je zajemala analizo izražanja celotnega genoma osteoblastov pri osteoporotičnih in neosteoporotičnih primerih. 1600 genov je bilo različno izraženih. Rezultat raziskave je lista genov, ki so lahko povezani z nastankom osteoporoze. Tudi razlike v sintezi beljakovin, hitrosti delitve celic in dogovora na oksidativno obremenitev, lahko pogojujejo razvoj osteoporoze.
		ANG	Genetic basis of the osteoporosis is still unknown. Genome wide gene expression approach to study osteoblasts in osteoporotic and non-osteoporotic subjects was used. Sixteen hundred genes were differentially expressed. The results presented a list of genes and metabolic pathways associated with the pathogenesis of osteoporosis. Differences in protein synthesis, cell proliferation and oxidative stress response may be involved as well.
	Objavljeno v		TROŠT, Zoran, TREBŠE, Rihard, PREŽELJ, Janez, KOMADINA, Radko, BITENC LOGAR, Darja, MARC, Janja. A microarray based identification of osteoporosis-related genes in primary culture of human osteoblasts. Bone. [Print ed.], 2010, vol. 46, no. 1, str. 72-80, doi: 10.1016/j.bone.2009.09.015; IF 2008 = 4.145

Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2678385

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Koordinacija EU FP7 projekta LIVIMODE
		<i>ANG</i> Coordination of the FP7 project LIVIMODE
	Opis	<i>SLO</i> B. Turk je koordinator novega FP7 projekta LIVIMODE. Cilj projekta je razvoj novih orodij za vizualizacijo ("imaging"), ki temeljijo na spremljanju aktivnosti proteaz (activity-based probes) in ki bodo omogočile zgodnjo diagnozo in in spremljanje razvoja in poteka zdravljenja bolezni (rak, RA in OA). V projekt je vključenih 10 partnerjev iz 5 držav, med njimi Sanofi Aventis kot industrijski partner.
		<i>ANG</i> B. Turk is coordinator of the new FP7 project LIVIMODE, aimed at developing novel imaging tools based on protease activities for early diagnosis and monitoring of progression and treatment of diseases with focus on cancer and RA and OA. Project involves 10 partners from 5 countries and includes Sanofi Aventis as an industrial partner.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	Pogodba sklenjena z Evropsko Unijo.
	Tipologija	2.14 Projektna dokumentacija (idejni projekt, izvedbeni projekt)
	COBISS.SI-ID	000000000
2.	Naslov	<i>SLO</i> Izvršni urednik revije Biological Chemistry
		<i>ANG</i> Executive Editor of the journal Biological Chemistry
	Opis	<i>SLO</i> Izvršni urednik revije je odgovoren za kvaliteto člankov objavljenih v reviji. Boris Turk je tako odgovoren za področje proteolize v reviji Biol. Chem., ki je najstarejša in zelo ugledna revija s področja biokemije in molekularne biologije (prej znana tudi kot Biological Chemistry Hoppe-Seyler in še pod drugimi imeni. IF 2008 =3.035
		<i>ANG</i> Executive Editor is responsible for the quality of the articles published in the journal. Boris Turk is responsible for the field of proteolysis in this journal, which is the oldest in the field (formerly known as Biological Chemistry Hoppe-Seyler and other names) IF 2008 =3.035
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Biological chemistry. Turk, Boris (član uredniškega odbora 2003-2008, urednik 2008-). Berlin; New York: Walter de Gruyter. ISSN 1431-6730.
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID	1541908
3.	Naslov	<i>SLO</i> Vpliv citrulinacije na razgradnjo proteinov ekstracelularnega matriksa s cisteinskimi katepsini in metaloproteazami matriksa
		<i>ANG</i> The effect of citrullination on extracellular matrix protein degradation by cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases.
	Opis	<i>SLO</i> V okviru tega predavanja smo predstavili optimizacijo metod za in vitro citrulinacijo proteinov, ter kako citrulinacija dejansko vpliva na razgradnjo želatine (denaturiranega kolagena) in kolagena s katepsini B, K, L in S ter nekaterimi MMP. Predvsem citrulinirano želatino so katepsini razgradili praktično 10-krat hitreje kot necitrulinirano.
		<i>ANG</i> In this lecture we have presented optimisation of the methods for in vitro citrullination of proteins. In addition, we have shown how citrullination influences the degradation of gelatin (denatured collagen) and collagen by cathepsins B, K, L and S, and various MMPs. Citrullinated gelatin was thus found to be degraded by various cathepsins almost 10-fold faster than noncitrullinated.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
		POŽGAN, Urška, REPNIK, Urška, CAGLIČ, Dejan, TURK, Boris. The effect of citrullination on extracellular matrix protein degradation by cysteine cathepsins and matrix metalloproteinases. V: 26th Winter School in Tiers,

	Objavljeno v	Italy, February 25th - March 1st, 2009. Proteinases and their inhibitors : recent developments. [S. l.: s. n.], 2009, str. 30.	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
	COBISS.SI-ID	22860583	
4.	Naslov	SLO	Regulacija aktivnosti cisteinskih proteaz katepsinov B, S in K ter njihova vloga pri vnetnih procesih
		ANG	Regulation of cysteine proteases cathepsins B, S and K and their role in inflammatory processes
	Opis	SLO	V doktorskem delu je celovito predstavljena vloga cisteinskih katepsinov pri vnetnih obolenjih, vključno z vsemi dosežki na področju citrulinacije proteinov in njihove razgradnje s katepsini in metaloproteazami.
		ANG	In the doctoral thesis a comprehensive overview of the role of cysteine cathepsins in inflammatory diseases is given, including their role in degradation of citrulinated proteins. An overview on citrullination and its importance is also presented.
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		POŽGAN, Urška. Regulacija aktivnosti cisteinskih proteaz katepsinov B, S in K ter njihova vloga pri vnetnih procesih : doktorska disertacija = Regulation of cysteine proteases cathepsins B, S and K and their role in inflammatory processes : doctoral dissertation. Ljubljana: [U. Požgan], 2009. 90 str., graf. prikazi
	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID	249942016	
5.	Naslov	SLO	Vloga cisteinskih katepsinov iz sinojskih fibroblastov pri artritičnih obolenjih
		ANG	The role of cysteine cathepsins from synovial-like fibroblasts in arthritic disease.
	Opis	SLO	V tem delu smo predstavili naše raziskave na cisteinskih katepsinih iz sinojskih fibroblastov pri revmatoidnih obolenjih s poudarkom na katepsinih B, L, S in K.
		ANG	In this work we have presented the status of research on cysteine cathepsins from synovial-like fibroblasts in arthritic diseases with the major focus on cathepsins B, L, S and K.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		REPNIK, Urška, TREBŠE, Rihard, CAGLIČ, Dejan, KONJAR, Špela, TURK, Boris. The role of cysteine cathepsins from synovial-like fibroblasts in arthritic disease. V: DOLINAR, Marko (ur.), STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). Xth International Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia, June 23-27, 2007. From single molecules to degradomics : book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2007, str. 104.
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	20911655	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

Boris Turk leta 2009 izvoljen za člana sveta International Proteolysis Society in sekretarja združenja (www.protease.org).
Številna druga predavanja in referati na kongresih.
Sodelovanje pri FP6 projektu CAMP (2006-2009), v okviru katerega smo sodelovali pri razvoju sond za spremljanje aktivnosti proteaz, ki smo jih uporabljali tudi pri našem projektu (skupna vrednost cca 3 mio EUR).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Glavni namen temeljnega raziskovalnega projekta je bila pojasnitev vloge cisteinskih proteaz in metaloproteaz pri različnih sklepnih obolenjih. Tako je predlagani projekt prinesel nov pogled

na razumevanje fiziološke volge lizosomskih cisteinskih katepsinov pri razgradnji sklepnega hrustanca in kostnine, ki so jo v preteklosti pripisovali predvsem nevtralnim metaloproteazam zunajceličnega matriksa. Dobljeni rezultati tako prispevajo k razumevanju sklepnih obolenj tako z vidika biomedicinskih kot tudi medicinskih znanosti. Dolgoročni cilj temeljnega raziskovalnega projekta še vedno ostaja in sicer gre za uporabo pridobljenega znanja in metodologije tudi v drugih sistemih z namenom ovrednotenja cisteinskih katepsinov in metaloproteaz zunajceličnega matriksa kot možnih tarč za zdravljenje sklepnih obolenj, kot sta revmatoidni artritis in osteoartritoza. So pa rezultati tudi delno nadaljevanje raziskav vloge cisteinskih proteaz katepsinov pri vnetju. Rezultati prej omenjenih raziskav so namreč v veliki meri prispevali k boljšemu razumevanju aktivacije cisteinskih katepsinov pod pogoji, ki posnamejo fiziološke zunajcelične razmere. Dodatno pa je predlagani projekt nadgradil sedanje raziskave na področju celične in molekularne biologije na Odseku za biokemijo in molekularno in strukturno biologijo Instituta Jožef Stefan in odprl novo področje raziskovalne dejavnosti OB Valdoltra, ki se med potekom projekta prijelo in razširilo in doseglo prve uspehe.

ANG

The major goal of our study was to understand protease signalling by cysteine and metalloproteases in the joint diseases. The project presents new aspects in understanding the physiological role of cysteine proteases in tissue degradation, which was in past largely attributed solely to the neutral metalloproteases. Results obtained contribute to biomedical and medical sciences in understanding the arthritic diseases. The long-term goal of the project to use the knowledge obtained and methodology developed in other systems with the final goal to evaluate cysteine and metalloproteases as potential targets for the therapeutical treatment of inflammatory diseases such as osteoarthritis and rheumatoid arthritis, is, however, a valid strategy also for future. In addition the proposed project strengthened the research at the Department of Biochemistry and Molecular and Structural Biology at Jožef Stefan Institute in the field of cell biology and molecular medicine, and opened a new area of research at OH Valdoltra, which emerged from the project and resulted in first successes.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Raziskave v sklopu projekta so sicer bile pretežno bazične raziskave, vendar imajo tudi uporabno komponento, zaradi česar jih lahko upravičeno uvrstimo med strateške bazične raziskave. Tako so člani skupine intenzivno sodelovali s slovensko industrijo že v preteklem obdobju (Lek, Krka), kar se odraža v velikem številu realiziranih pogodb in obenem nakazuje možnosti za prihodnost. Proteaze namreč neposredno sodelujejo pri nastanku in razvoju sklepnih obolenj in zato predstavljajo eno glavnih tarč za načrtovanje novih terapevtskih učinkovin. Prav tako predstavljajo eno najbolj obetajočih področij raziskav, ki so usmerjene v razumevanje bolezni, pri čemer sodeluje tudi farmacevtska industrija. Pojasnitev njihove vloge pri invazivnosti sinovijskih fibroblastov tako predstavlja pomemben prispevek k biomedicinskim znanostim in ima velik pomen v farmacevtski industriji pri identifikaciji novih tarč. Tehnike, ki so bile vpeljane in optimizirane v okviru temeljnega raziskovalnega projekta, predstavljajo dragoceno orodje za vrednotenje terapevtskih učinkovin na predklinični stopnji. Prenos znanja ter sodelovanje s farmacevtskimi podjetji pa je predstavljal enega od dolgoročnih ciljev projekta. Nenazadnje pa so dobljeni rezultati velikega pomena tudi za specialiste revmatologe in ortopede v smislu razumevanja razvoja sklepnih obolenj in uporabe možnih terapij. Raziskovalni projekt je bil prvi v nizu, ki je pomembno razpršil raziskovalni portfelj sodelujoče ortopedske ustanove, ki je s tem razširila področje znanstvenega delovanja od pretežnega raziskovanja vplivov in uspešnosti kirurškega rekonstrukcijskega reševanja končnih posledic sprememb encimskega okolja sklepnih tkiv pri OA in RA k bazičnim raziskavam in dosegla tudi na teh področjih prve uspehe. S tem je predstavljal tudi osnovo za različne vrste sodelovanja s podobnimi bazičnimi projekti, ki so in še potekajo v Sloveniji, okrepil pa je tudi sodelovanje s pomembnimi inštitucijami v tujini, predvsem na Finskem (Y Konttinen). Razumevanje molekularnih vidikov najpogostejših ortopedskih obolenj in sodelovanje pri bazičnih raziskavah na teh področjih je dvignilo ugled sodelujoče ustanove, njeno mednarodno prepoznavnost in tudi njen vpliv v lokalnem okolju. Raziskovalno delo na projektu in v raziskovalni skupini pa obenem nudi izredne možnosti za študente, da se seznanijo z najnovejšimi tehnikami in področji, kot npr. proteomiko (trenutno postavljamo na IJS sodoben proteomski laboratorij) in kemogenomiko (skupaj z Evropskimi in drugimi tujimi partnerji). Obe polji imata namreč zelo visoko mednarodno prioriteto, ker sta izrednega pomena za identifikacijo in validacijo tarč pri razvoju novih zdravil. Poleg tega pa so člani skupine, še posebej vodja projekta, dosegli široko mednarodno priznanje, kar se odraža v

številnih povabilih za predavanja na mednarodnih simpozijih in tujih univerzah, vključitvi v delovna telesa različnih mednarodnih organizacij, članstvu v uredniških odborih revij, velikem številu citatov, vabljenih člankih, delu v ocenjevalnih telesih, mednarodnih nagradah,..., kar je vse zelo pomembno za mednarodno promocijo Slovenije in s tem tudi za ohranitev narodne identitete.

ANG

Although the project research was basic research, it also had its applied component and can be classified as strategic basic research. Members of the group have extensively collaborated with Slovene industry (Lek, Krka), which resulted in a substantial amount of contract-based research, and offers numerous possibilities for future as transfer of knowledge into industry was always one of the long-term goals of the project. Proteases are namely directly involved in the development and progression of joint diseases and therefore represent one of the main target classes for the development of new drugs. In addition, joint diseases represent one of the most prosperous fields of research focused on understanding of the molecular mechanism of disease development with intense participation of pharmaceutical industry. Elucidation of the role of proteases in the invasiveness of synovial fibroblasts thus represents an important contribution to biomedical sciences and has a significant impact also for pharmaceutical industry in identification of novel targets. Techniques developed and optimized within the frame of this research project may thus represent an important tool for evaluation of therapeutics in preclinical development. Results obtained are also of major importance for the specialists rheumatologists and orthopaedists to improve their understanding of the development of joint diseases and help them in making decisions for appropriate therapy. This research project was also the first in line of projects, which importantly expanded the research portfolio of the orthopaedic institution involved from the initial studies of the effects and successes of surgical reconstitution solutions as a consequence of the enzymatic action in joint tissues in OA and RA towards basic research, where first important achievements emerged. As such, the project also served as an excellent basis for further collaborations in basic research both in Slovenia and abroad, especially with Finland (Y. Kontinen). Understanding of the molecular aspects of the most common orthopaedic diseases and participation in basic research projects also raised the reputation of the OH Valdoltra, its international recognition and its influence in the local environment. The work also offered great opportunity for students to be trained in the most advanced methods and areas, such as proteomics, which is currently being established at the IJS within the group, and chemogenomics together with European and other international partners. Both fields have namely high international priority as they are of extreme importance in target identification and validation during drug development. In addition, members of the project, in particular the principal investigator, have received wide-spread international recognition (involvement in boards of international organizations and editorial boards of journals, invitations for lectures at meetings and universities, high citation, invited papers, work in evaluation panels, international awards, ...) which is very important for the world-wide promotion of Slovenia and as such also for preservation of national identity of Slovenia.

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
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"/>

		<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 upravljavskih 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 upravljavskih 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/varovanju 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

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
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					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

1.	Sofinancer		
	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			
2.	Sofinancer		
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			
3.	Sofinancer		
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			

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Boris Turk	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

16.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/55

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ 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](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a
AA-5B-67-77-5B-7E-23-AF-8E-38-28-F6-3E-C6-AC-E2-13-49-88-78