

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/52

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z3-9689
<b>Naslov projekta</b>	Vloga lečnih epitelnih celic pri razvoju katarakte
<b>Vodja projekta</b>	28627 Sofija Andjelić
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	07.2007 - 06.2009
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

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

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

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

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

<p>Raziskovalna hipoteza</p> <p>Siva mrena – zamotnitev leče, je dandanes eden glavnih vzrokov slabšega vida. Lečo sestavljata dva tipa celic: epitelne ter iz njih diferencirane lamelne celice. Lečne epitelne celice skoraj v celoti zagotavljajo ionske razmere in tok medceličnine, ki omogoča prehranjevanje globljih plasti leče in preprečuje osmotsko nabrekanje leče. Ena od vlog epitelnih celic je kontrola koncentracije elektrolitov v leči, kar je posebnega pomena saj ostale celične gradbene enote ne vsebujejo</p>
---

znotrajceličnih rezerv  $\text{Ca}^{2+}$  kot v primeru "običajnih" celic z endoplazmatskim retikulumom. Celice proti notranjosti leče vsebujejo zelo malo ali pa nič mitohondrijev. V zadnjih letih so se mitohondriji pokazali kot ključni regulatorji  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  pri skoraj vseh celičnih tipih. Mitohondriji pri celičnem dihanju, generiranju ATP, porabljajo kisik prav tako pa regulirajo nivo  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . Posledično okvara mitohondrijev povzroči nastanek katarakte preko povišanega nivoja kisika v globljih plasteh leče. Na drugi strani spremembe  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  povzročajo nastanek katarakte. Pri leči se izguba  $\text{Ca}^{2+}$  ravnovesja kaže v izgubi prozornosti leče in nastanku katarakte, zato je pomembno bolje definirati mehanizme regulacije  $\text{Ca}^{2+}$  v leči. Ravno znotrajcelična koncentracija prostega kalcija ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) je ključ k različnim pogledom na funkcijo epitelnih celic in tako predmet aktualnih raziskav. Čeprav je nekaj študij našlo povezavo med visoko koncentracijo ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) v leči in katarakto<sup>1-4</sup>, vzroka in posledice še ni bilo mogoče povezati.

Naša hipoteza je predvidevala možno povezanost regulacije  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  ter sprememb mitohondrijskih funkcij, dveh patofizioloških procesov nastanka katarakte.

Cilji projekta: Raziskati homeostazo intracelularne koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  in prispevek mitohondrijev pri nastanku katarakte z namenom primerjanja prispevka  $\text{Ca}^{2+}$  pri zdravi leči in leči s katarakto; Ugotoviti prispevek mitohondrijev k regulaciji  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  v lečnih celicah.

Osrednja vprašanja raziskovalnega projekta so bila ugotoviti kakšno je stanje lečnega epitela, kakšno je delovanje lečnih epitelnih celic, in kako so spremembe v delovanje epitela povezane z nastankom različnih tipov katarakt – sivih mren; Kako je povezano stanje mitohondrijev epitelnih celic z njihovim delovanjem in kakšna je njihova vloga v regulaciji signalnih molekul.

Delovne hipoteze o razliki med epitelnim celicami pri nuklearni in kortikalni katarakti so bile naslednje: Do kortikalne (periferne) katarakte prihaja zaradi funkcijske okvare lečnih epitelnih celic, ki so kot kaže preko tesnih stikov informacijsko in metabolno povezane s spodaj ležečimi fibrozni celicami leče. Posledica okvare epitelnih celic tako privede do nabrekanja leče in denaturacije lečnih proteinov, kar vodi v nastanek motnjav v obrobni delih leče; Do nuklearne katarakte prihaja zaradi drugih vzrokov – na primer dolgotrajni vpliv škodljivih valovnih dolžin vidne svetlobe (UV) in ne zaradi spremenjene funkcije epitelnih celic.

#### Opis raziskovanja

Delo na preparatu humanega lečnega epitela, pridobljenega ob operaciji katarakte, nam je omogočalo neposredne študije različnih oblik katarakt. Preparat – kapsula z lečnimi epitelnimi celicami, je bil dosegljiv takoj po odvzemu pri operaciji katarakte, kar predstavlja dnevno svež in lahko dostopen material, ki se drugače zavrže. Kapsule z lečnim epitelom so bile odvzete pri operacijah odraslih oseb obeh spolov in vseh starosti. Približno tretina uporabljenih kapsul je bila med operacijo obarvanih z "gentiano violet", ki ni vplivala na rezultate naših študij, kar smo tudi eksperimentalno dokazali.

S pomočjo sistema invertnega mikroskopa, računalniško kontroliranega kolesa za izmenjevanje filtrov in hlajene CCD kamere, smo lahko spremljali časovne in prostorske spremembe fluorescence lečnih epitelnih celic.

Z optičnimi metodami smo predvsem spremljali spremembe koncentracije kalcija v epitelnih celicah in delovanje ter fiziološko stanje mitohondrijev; Kot tudi spremembe morfologije celic. Preparat smo nato po prirejenih protokolih inkubirali s primernim barvilom. Po inkubaciji smo preparat previdno "pritrdili" s pomočjo "harfe". Kapsulo z lečnimi celicami smo pod stereomikroskopom pravilno orientirali ter raztegnili in pokrili s harfo. Tako so bile lečne epitelne celice in kapsula pritrdene in v enem sloju, kar je nujno za uspešno snemanje željenih sprememb. Obtežilnik ali "harfo" smo izdelali iz platinaste žice, ki smo jo zavili v obliki črke U, okoli nje pa navili najlonska vlakna in jih zalepili. Spremljali smo spremembe  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  s pomočjo fluorescentnega barvila Fura-2. Homeostaza znotrajcelične koncentracije kalcija ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) predstavlja splošni indikator delovanja celic. Da bi izzvali odgovor lečnih epitelnih celic smo izvajali "lokalno" in "globalno" draženje blizu in dlje od mesta snemanja. Draženje je bilo z aplikacijo Ach-ja, z aplikacijo fiziološke raztopine ali pa mehansko z mikroelektrodo. Uporabili

smo 360nm ekscitacijsko isosbestično točko Fura-2 barvila za opazovanje morfoloških sprememb celic in razmerje 360/380nm za spremljanje sprememb  $[Ca^{2+}]_i$ . Odgovor na Ach je dober funkcionalni test kvalitete lečnega epitela na kapsuli. V humanih lečnih epitelih celicah se Ach veže na M1 muskarinske receptorje, ki pripadajo naddružini na G-protein vezanih receptorjev, ki prevladujejo v sveže izoliranih anteriornih lečnih epitelih celicah<sup>5, 6</sup>. Samo anteriorne lečne epitelne celice odgovarjajo na Ach<sup>7</sup>. Kljub neoživčenosti leče je znano, da zunajcelična aplikacija Ach povzroči dvig  $[Ca^{2+}]_i$ <sup>8</sup>. Fiziološka pomembnost prisotnosti Ach v leči je neraziskana in neznana, kljub njegovi prisotnosti v tkivih ki lečo obdajajo; vključujoč ciliarnik, mrežnico ter živčne končiče ki se nahajajo v šarenici<sup>9</sup>. Vezava Ach na M1 receptorje povzroči sproščanje  $Ca^{2+}$  ionov iz znotrajceličnih rezerv  $Ca^{2+}$ .

Za označevanje mitohondrijev smo kapsule z epitelimi celicami inkubirali v raztopini z različnimi mitohondrijskimi barvili: Rhodamin123, Mitotracker in X-Rhod; ter jih nato direktno opazovali in snemali ob sočasni prej opisani stimulaciji. Barvilo Rhodamin 123 je specifična sonda za lokalizacijo mitohondrijev v celici. Glede na njegovo selektivnost za mitohondrije in fluorescentne lastnosti, je detekcija tako označenih mitohondrijev mnogo lažja kot s konvencionalnimi tehnikami svetlobne mikroskopije. Z Rhodaminom 123 je možno zaznati tudi alteracije distribucije mitohondrijev. Rhodamine 123 obarva mitohondrije živih celic v odvisnosti od membranskega potenciala. Smer kemijskih reakcij z ATP sintetazo je revezibilna. Z uporabo potenciometrijskih barvil je možno meriti mitohondrijski membranski potencial in na ta način ugotavljati, ali mitohondriji proizvajajo ali porabljajo ATP. Znano je namreč, da je ohranjanje mitohondrijskega potenciala ključnega pomena za preživetje celic. Fluorescentna barvila so pogosto uporabljena za spremljanje sprememb mitohondrijskega transmembranskega potenciala. Mitotracker je celično permeabilno – prehajajoče mitohondrijsko selektivno barvilo, ki pasivno prehaja skozi plazemsko membrano in se akumulira v aktivnih mitohondrijih. Omogoča direktno časovno spremljanje (real-time) zgodnjih sprememb oblike mitohondrijev kot odgovorov na stresno draženje. X-Rhod-1 AM celični permeant se ekscitira z vidno svetlobo in je visoko afinitetni  $Ca^{2+}$  indikator.

## Rezultati

Na Očesni kliniki Univerzitetnega Kliničnega Centra Ljubljana smo razvili lastno metodologijo študije fiziologije človeških lečnih epitelih celic, ki ponovno postaja znanstveno aktualna tematika pri raziskovanju mehanizmov nastanka katarakte. Članek z naslovom Spretna lečna ovojnica kot orodje za študij fiziologije lečnih epitelih celic pri človeku, je sprejet za objavo v Zdravniškem Vestniku. Rezultati metodološkega članka prikazujejo, da je večina preparatov zadovoljive kvalitete za ponovljive rezultate, uporabljene metode in tehnike preparacije pa primerne za študije mehanizmov  $Ca^{2+}$  homeostaze pri različnih tipih katarakte.

Farmakološka stimulacija z aplikacijo Ach je možno orodje za študije procesov vpletenih v medcelično  $Ca^{2+}$  signalizacijo med lečnimi epitelimi celicami, saj so le te med seboj povezane s tesnimi stiki<sup>10</sup>. Celice so na Ach odgovorile z dvigom  $[Ca^{2+}]_i$  izraženim kot razmerje 360/380nm fluorescence. Pri kapsulah občutljivih na Ach niso vse celice odgovarjale istočasno. Opazili smo povezane odgovore "lokalnih celičnih mrež". Takšni povezani odgovori manjših področij lahko nakazujejo podobne funkcijske lastnosti sodelujočih celic in bolj verjetno (preferenčno) povezovanje določenih celic prek tesnih stikov. V nekaterih mirujočih celicah je signal  $[Ca^{2+}]_i$  kazal časovne spremembe fluorescence razmerja 360/380nm. Pridobili smo zadostno količino podatkov o  $Ca^{2+}$  homeostazi in spremembah  $[Ca^{2+}]_i$  povzročenih z Ach pri kapsulah različnih tipov katarakt, za pripravo naslednjega članka. Kot so predhodno ugotovili<sup>6, 8, 11</sup>, lečne epitelne celice odgovorijo na Ach kopel z dvigom  $[Ca^{2+}]_i$ . Fiziološka pomembnost tega odgovora ni znana, vendar smo pokazali, da je prisotna tudi pri bolnikih starosti 70let in več.

Pričakovali smo, da je stanje mitohondrijev povezano s fiziološkim stanjem lečnega epitela in se med različnimi tipi katarakt razlikuje. Rezultati poskusov z uporabo različnih mitohondrijskih barvil niso potrdili naših pričakovanj. Spremembe aktivnosti epitelih celic oziroma spremembe  $[Ca^{2+}]_i$  niso bile spremljane s spremembo mitohondrijev.

Efekt ki smo ga pri stimulaciji z Ach večkrat opazili, je bila kontrakcija lečnih epitelnih celic, fenomen, ki je bil do sedaj v publikacijah samo omenjen ne pa natančno opisan. Naš sistem za zajem slik, je omogočil spremljanje kontrakcij z dobro časovno in prostorno ločljivostjo, tako da smo se poglobili v proučevanje fenomena kontrakcij anteriornih lečnih epitelnih celic.

Kot že omenjeno v prvem članku, smo večkrat opazili določen del celic oziroma področje kapsule, kjer so se lečne epitelne celice (LEC) na dražljaj odzvale s kontrakcijo, tako smo s poskusi in natančnejšimi raziskavami kontrakcije nadaljevali. Izsledke pripravljamo in oblikujemo za skorajšnjo oddajo članka v reviji IOVS. Rezultati so že bili objavljeni na mednarodnem kongresu EVER, kjer se je pokazal visok interes znanstvenikov za opisani fenomen. Prav tako so bili rezultati nedavno predstavljeni na srečanju Pro-retina.

Rezultati raziskav kontrakcij nam kažejo, da so kontrakcije posledica mehanskega dražljaja, so lokalne narave in reverzibilne. Kot je videti kontrakcije niso odvisne od spremembe znotrajcelične proste koncentracije kalcija, saj se spremembe koncentracije kalcija dogajajo ali paralelno ali 20s po kontrakciji. Stimulacija s fiziološko raztopino namesto Ach kaže, da se kontrakcije zgodijo tudi, če se koncentracija prostega znotrajceličnega  $Ca^{2+}$  značilno ne spreminja. Mehanska stimulacija z vrhom elektrode potrjuje, da je kontrakcija provzročena mehansko in kaže, da močnejša stimulacija povzroča močnejšo kontrakcijo epitelnih celic leče. Med kontrakcijo celice med seboj ostajajo povezane s tesnimi stiki, po stimulaciji pa se celice vrnejo v nekontrahirano prvotno stanje. To priča o tem, da celice niso poškodovane in da je kontraktilnost funkcionalna fiziološka sposobnost celic. In vivo, sposobnost kontrakcije celic bi lahko zaščitila lečo pri mehanski poškodbi lečnega epitela ali morda glaukomu. Lečne epitelne celice kot zunanji monolayer ščitijo lečo, in so ovira pri prehajanju tekočin in elektrolitov k fibroznim celicam leče. Možna je pojavitev luknje v epitelu, ki bi lahko močno vplivala na funkcionalnost leče in pojav katarakte. Kljub vsemu, če pride do kontrakcije in situ, bi "prazni" prostori, nastali med celicami, verjetno močno spremenili in ogrozili normalno delovanje LEC, ki omogoča gonilno silo ionskega gradienta in kroženje tekočin znotraj leče.

#### Ključne ugotovitve

Ugotovili smo da so anteriorne humane lečne epitelne celice izolirane pri operaciji katarakte primeren preparat za študije funkcij lečnih epitelnih celic in so pomembne za vpogled v patofiziologijo nastanka katarakte.

Val  $Ca^{2+}$  ionov v celicah lahko enačimo s časom celotne kaskade in sporočanja  $Ca^{2+}$  v celici. Ugotovili smo, da po stimulaciji obstajajo razlike v hitrosti spremembe (povišenje) koncentracije  $Ca^{2+}$  med različnim celicami na isti kapsuli in razlike med različnim kapsulami, vendar so le te manjše od pričakovanih med kapsulami z različnimi tipi katarakte. Določene celice iste kapsule so kazale odgovor, ki je bil videti lokalno povezan kot manjša mreža. V nekaterih mirujočih celicah je bilo opaziti spremembe v fluorescenci razmerja 360/380nm torej  $[Ca^{2+}]_i$ .

Najpomembnejše ugotovitve se nanašajo na kontrakcije lečnih epitelnih celic. Kontrakcija je inducirana mehansko, je lokalna in reverzibilna. Kontrakcija se pojavlja pri kortikalni, nuklearni in kortikalni+nuklearni katarakti. Kontrakcija ni povezana z  $Ca^{2+}$  signalizacijo. Kontrakcija ima hiter odgovor v rangu nekaj 10ink sekunde.

#### Znanstvena spoznanja

Ta študija je omogočila rezultate in dokaze, da se kontrakcija ob stimulaciji človeških anteriornih lečnih epitelnih celic zgodi v statistično značilno velikem delu postoperativnih preparatov kapsule z lečnimi epitelnimi celicami. Hitrost kontrakcije in njena reverzibilnost nakazujeta na njen fiziološki pomen. Sposobnost kontrakcije je prej videti intrinzična lastnost kot pa napaka v lečnih epitelnih celicah. Dejstvo da so lečne epitelne celice pregrada, ki varuje notranjost leče nakazuje na pomembnost fenomena kontrakcije kot reakcije na mehanski dražljaj, kot tudi vpliva na transportne mehanizme leče. Kljub naštetemu, vloge kontrakcije celic pri nastanku katarakte ne moremo izključiti.

#### Učinki raziskovalnega projekta

Podoktorski projekt odpira možnosti nadaljnjih raziskav kontrakcij epitelnih celic leče. Pri

kontrakcijah mogoče sodelujejo mehansko občutljivi ionski kanali široko razširjene družine TRP kanalov in to bi bila ena od smernic nadaljnjih raziskav v sodelovanju z laboratorijem dr. Davida Križaja v Ameriki, ki se že nekaj časa natančneje posveča široko razširjeni omenjeni skupini kanalov.

#### Reference

1. Duncan, G., and R. van Heyningen. Distribution of non-diffusible calcium and sodium in normal and cataractous human lenses. *Exp. Eye Res* 1977; 25:183–193.
2. Hightower, K.R., and V.N. Reddy. Calcium content and distribution in human cataract. *Exp. Eye Res* 1982; 34:413–421.
3. Baruch, A., D. Greenbaum, E.T. Levy, P.A. Nielsen, N.B. Gilula, N.M. Kumar, and M. Bogoyevich. Defining a link between gap junction communication, proteolysis, and cataract formation. *J. Biol. Chem* 2001; 276:28999–29006.
4. Tang, D., D. Borchman, M.C. Yappert, G.F. Vrensen, and V. Rasi. Influence of age, diabetes, and cataract on calcium, lipid-calcium, and protein-calcium relationships in human lens. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci* 2003; 44:2059–2066.
5. Collison DJ, Coleman RA, James RS, Carey J, Duncan G. Characterization of muscarinic receptors in human lens cells by pharmacological and molecular techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2633-2641.
6. Collison DJ, Duncan G. Regional differences in functional receptor distribution and calcium mobilization in the intact human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2355-2363.
7. Duncan G, Collison DJ. Role of the non-neuronal cholinergic system in the eye: a review. *Life Sci* 2003; 72: 2013-9.
8. Williams MR, Duncan G, Riach RA, Webb SF. Acetylcholine-receptors are coupled to mobilization of intracellular calcium in cultured human lens cells. *Exp Eye Res* 1993; 57: 381-384.
9. Duncan J, Wormstone IM, Davies PD. The aging human lens: structure, growth, and physiological behaviour. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 818-823.
10. Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 1997; 77(1): 21-50.
11. Rafferty NS, Rafferty KA, Ito E. Agonist-induced rise in intracellular calcium of lens epithelial cells: effects on the actin cytoskeleton. *Exp Eye Res* 1994; 59: 191-201.

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

Cilji podoktorskega projekta so bili: Raziskati homeostazo intracelularne koncentracije kalcija, Ca<sup>2+</sup>, in prispevek mitohondrijev pri nastanku katarakte z namenom primerjanja prispevka kalcija pri zdravi leči in leči s katarakto; Ugotoviti prispevek mitohondrijev k regulaciji [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> v lečnih epitelnih celicah.

Hipoteza je bila, da sta dva aspekta patofizioloških procesov, ki vodita do nastanka katarakte, regulacija [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> ter sprememba mitohondrijskih funkcij, nekako povezana.

Tekom projekta je bila razvita metoda, ki omogoča študije fiziologije humanih lečnih epitelnih celic. Metodoloski rezultati so prikazani v članku z imenom *Srednja lečna obojnica kot orodje za študij fiziologije lečnih epitelnih celic pri človeku*, ki je sprejet za publikacijo v časopisu *Zdravniški vestnik*.

Raziskali smo tudi homeostazo intracelularne koncentracije kalcija, s čimer smo pridobili značilno količino podatkov. V teku je analiza in primerjave razlik v homeostazi kalcija in spremembah v koncentraciji kalcija med kapsulami z različnimi tipimi katarakti, znanstveni članek na podlagi pridobljenih rezultatov pa je v pripravi.

Rezultati poskusov z uporabo različnih barvil za mitohondrije niso potrdili naših pričakovanj. Spremembe aktivnosti epitelnih celic oziroma spremembe znotrajcelične koncentracije prostega kalcija niso bile spremljane s spremembo mitohondrijev.

Po drugi strani, smo pri poskusih večkrat opazili kontrakcije epitelnih celic leče, fenomen, ki je bil do sedaj v publikacijah le omenjen ne pa natančneje opisen. Nadaljevali smo z raziskavami fenomena kontrakcij epitelnih celic leče in članek za znanstveno revijo *IOVS* je zdaj v zaključni fazi priprav za oddajo.

Rezultati raziskav so že bili predstavljeni na mednarodnih kongresih in konferencah kot so Ever in Pro-retina kje so rezultati povezani s kontrakcijami lečnih epitelij celic pritegnili pozornost mednarodne znanstvene publike.  
Ocenjujemo da je stopnja realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev dobra.

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

Ni sprememb.

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

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Sveže izolirane anteriorne lečne kapsule kot orodje za študij fiziologije lečnih epitelijjskih celic pri človeku.
		ANG	The freshly isolated human anterior lens capsule as a tool to study the psychology of human lens epithelial cells.
	Opis	SLO	Preparat je uporabno orodje za študije različnih vidikov fiziologije lečnih epitelij celic in mogočih vzrokov nastanka katarakte. "Ca-imaging" omogoča neinvazivno visoko ločljivostno metodo spremljanja [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> . Obstajajo časovne in prostorske razlike v homeostazi [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> kot tudi strukturne razlike med različnimi epitelij celicami.
		ANG	The preparation is an adequate source for the studies of lens epithelial cells function and can potentially provide important insights into the pathophysiology of the cataract development. "Ca-imaging" enables non-invasive high resolution method for following [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> . The temporal and spatial differences in homeostasis of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> exist as well as the structural differences among different epithelial cells.
	Objavljeno v	ANDJELIČ, Sofija, ROBIČ, Tatjana, PEROVŠEK, Darko, ZUPANČIČ, Gregor, HAWLINA, Marko. The freshly isolated human anterior lens capsule as a tool to study the psychology of human lens epithelial cells = V: HAWLINA, Marko (ur.), STIRN-KRANJC, Branka (ur.). Program in zbornik povzetkov. Ljubljana: Cankarjev dom, kulturni in kongresni center: Cankarjev dom, Cultural and Congress Centre, 2008, str. 180.	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
COBISS.SI-ID	25267929		
2.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
3.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
4.	Naslov	SLO	
		ANG	

	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

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

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Sveže izolirane anteriorne lečne kapsule kot orodje za študij fiziologije lečnih epitelijskih celic pri človeku.
		ANG	The freshly isolated human anterior lens capsule as a tool to study the psychology of human lens epithelial cells.
	Opis	SLO	Preparat je uporabno orodje za študije različnih vidikov fiziologije lečnih epitelnih celic in mogočih vzrokov nastanka katarakte. "Ca-imaging" omogoča neinvazivno visoko ločljivostno metodo spremljanja [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> . Obstajajo časovne in prostorske razlike v homeostazi [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> kot tudi strukturne razlike med različnimi epitelnimi celicami.
		ANG	The preparation is an adequate source for the studies of lens epithelial cells function and can potentially provide important insights into the pathophysiology of the cataract development. "Ca-imaging" enables non-invasive high resolution method for following [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> . The temporal and spatial differences in homeostasis of [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> exist as well as the structural differences among different epithelial cells.
	Šifra	D.04 Pobuda za uvedbo novega raziskovalnega področja v Sloveniji	
	Objavljeno v	ANDJELIĆ, Sofija, ROBIČ, Tatjana, PEROVŠEK, Darko, ZUPANČIČ, Gregor, HAWLINA, Marko. The freshly isolated human anterior lens capsule as a tool to study the psychology of human lens epithelial cells = V: HAWLINA, Marko (ur.), STIRN-KRANJC, Branka (ur.). Program in zbornik povzetkov. Ljubljana: Cankarjev dom, kulturni in kongresni center: Cankarjev dom, Cultural and Congress Centre, 2008, str. 180.	
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
	COBISS.SI-ID	25267929	
2.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
3.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	

		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

Naslov: Sprednja lečna ovojnica kot orodje za študij fiziologije lečnih epitelnih celic pri človeku; Članek sprejet za objavo v slovenski reviji Zdravniški vestnik.

Opis: Ugotovili smo, da so prednje ovojnice človeške leče z epitelnimi celicami, izolirane pri operacijah katarakte, primeren objekt za študij delovanja lečnih epitelnih celic in lahko pomenijo pomemben model za študij patofiziologije nastanka katarakte; predvsem homeostaze znotrajcelične koncentracije kalcija ( $[Ca^{2+}]_i$ ), ki predstavlja splošni indikator delovanja celic. Tipičen odgovor lečnih epitelnih celic na acetilholin je bil zvišanje  $[Ca^{2+}]_i$  kar je izražalo razmerje fluorescenc pri ekscitacijah s 360nm in 380nm. Opazili smo povezano odgovarjanje lokalnih omrežij celic. Na acetilholin so odgovarjale tako celice, ki so bile pri operaciji katarakte obarvane z gentiano violet kot nebarvane. Pri približno 1/4 ovojnic je aplikacija acetilholina povzročila kontrakcijo lečnih epitelnih celic.

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

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

SLO

Ta podoktorski projekt je bil bazična raziskava osnovnih procesov in mehanizmov delovanja lečnih epitelnih celic, kot tudi translacijska-povezovalna raziskava, ki išče povezavo med patofiziološkimi spremembami bazičnih funkcij celic in mehanizmimi, ki so prisotni pri različnih oblikah katarakte. Delo raziskovalnega laboratorija Očesne Klinike Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani je usmerjeno k boljšemu razumevanju mehanizmov in posledično boljšemu zdravljenju, diagnosticiranju in preventivi razvoja bolezni katarakte. Sodelovanje z zdravniki ki so diagnosticirali tip katarakte in jo operativno odstranili, nam omogoča primerjavo sprememb v delovanju lečnih epitelnih celic v povezavi s tipom katarakte. Katarakta je eden glavnih vzrokov slabega vida v starosti, kar je ob "hitrem" staranju populacije tako pri nas kot v Evropi dodaten razlog, da se vse več laboratorijev v svetu ukvarja s to problematiko. Raziskovalni laboratorij kot del očesne klinike ima edinstveno priložnost raziskovanja na takoj dosegljivem svežem preparatu lečnega epitela, odstranjenega pri operaciji katarakte, ki se drugače pri



operaciji katarakte zavrže. Večina drugih laboratorijev dela raziskave na kulturah celic ali živalskih preparatih, kar našemu laboratoriju daje prednost saj je v primerjavi z njimi naš preparat nativen - naraven in predstavlja najboljši približek naravnemu stanju v očesu, tako so tudi meritve in rezultati najbližji odraz dejanskemu stanju. V primerjavi z kulturami celic ima naš preparat ohranjene stike in komunikacijo med celicami. Rezultati ki smo jih dobili oziroma fenomen kontrakcije lečnih epitelnih celic, ki smo ga opazili, po našem vedenju še ni bil opisan. Fenomen odpira nove možnosti boljšega razumevanja funkcije lečnega epitela in njegovih transportnih sistemov. Lečni epitel je metabolno aktivni del leče, ki oddeljuje prekatno vodko in fibrozne celice leče in je hkrati prepreka za prehod tekočin in elektrolitov v globlje plasti leče. Kontrakcija lečnega epitela bi zaradi tega lahko imela značilen vpliv na delovanje leče in na razvoj katarakte. Rezultati raziskav tega podoktorskega projekta imajo pomen tako za bazično kot za translacijsko-povezovalno aplikativno znanost.

ANG

This postdoctoral project included the basic research of the principal processes and the mechanisms of functioning of the lens epithelial cells, as well as the translation research that explore the connection between pathophysiological changes of the principal cell functions and the mechanisms that are present in different types of cataracts. The work of the research laboratory of the Eye Hospital, University Medical Centre Ljubljana is focused on the better understanding of the mechanisms and as the consequence, on the better healing, diagnosing and prevention of the development of the cataract diseases. The collaboration with the medical doctors that did the diagnosis of the cataract types and the surgical operation, give as the possibility of comparing the changes in the functioning of the lens epithelial cells with the cataract types. The cataract is one of the main causes of the vision damages in old people and with the fast increase of the age of the population, in Slovenia as in Europe, is one reason more, that many laboratories in the world are working on that problematic. The research laboratory as the part of the Eye Hospital, University Medical Centre has the unique possibility to do the research on the tissue of lens epithelia available immediately after being removed during the cataract surgery, which is otherwise thrown away upon the surgery. Most of the other laboratories do the research on the cell cultures or the animal preparations, what gives the advantage to our laboratory, as in comparison with them, our preparation the most closely represents the natural conditions in the human eyes, so the measurements and the results are the closest to the real condition. In comparison with the cell cultures, our preparation has preserved contacts and communication among the cells. The results we have obtained and the phenomenon of the contractions of the lens epithelial cell, we have described, were to our knowledge, not described before. The phenomenon of contraction opens the possibilities for better understanding of the functions of the lens epithelia and the transport through it. The lens epithelia is metabolically active part of the lens that also separates the aqueous humor and the lens fiber cells and is the barrier for the transport of the liquids and the electrolytes to the deeper part of the lens. As a consequence, the contractions of the lens epithelium would have important influence on the functioning of the lens and the development of the cataract. The result of this postdoctoral project are of importance both for the basic and translational, applicative science.

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

SLO

Podoktorski projekt je omogočil formiranja in zagon novega raziskovalnega laboratorija v sklopu Očesne Klinike, Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani. Trenutno je edini laboratorij v Sloveniji, usmerjen v raziskovalno delo s humanimi očesnimi preparati. Delo je pretežno usmerjeno v raziskave bolezni na bazičnem in celičnem nivoju torej področju, ki je v svetu zelo razvito. Pomembno je, da raziskovalno delo poteka na preparatih Slovenske populacije in tako pripomore k boljši predstavi in celovitejši sliki bolezenskih stanj in njihovega razvoja v Sloveniji. Tako upamo, da se bo s časoma v Sloveniji razvil kompetenten laboratorij, ki spremlja in podpira svetovne tokove v znanosti. Rezultati raziskav bodo pripomogli k boljšemu razumevanju očesnih bolezni in mehanizmov njihovega razvoja. Rezultati raziskav so že bili predstavljeni na mednarodnih kongresih in konferencah kot so Ever in Pro-retina. Tako lahko menimo, da se je afirmacija omenjenega raziskovalnega laboratorija v mednarodnih znanstvenih krogih že začela. Vzpostavljeni so bili stiki z raziskovalnimi skupinami pri nas in v tujini. Podoktorski projekt je potrdil, da z opremo, ki jo ima laboratorij na Očesni kliniki ob dobrem sodelovanju med ekspertizo zdravnikov in znanstvenikov, omogoča atraktivno znanost in ustvarjalnost na področju srečevanja bazično-aplikativne znanosti ob dopolnjevanju s kliničnim znanjem in dobro klinično prakso, na kompetitivnem svetovnem nivoju. Začetni rezultati so že sprejeti za objavo v slovenski reviji Zdravniški vestnik, članek za znanstveno revijo IOVS pa je v zaključni fazi priprav za oddajo. Bazične raziskave so steber razvoja in z vlaganjem v znanost Slovenija vlaga v prihodnost in izboljšanje kompetitivnosti napram drugim

državam razvitega sveta; obenem pa vlaga v dolgoročno rešitev problemov vida v humani populaciji Slovencev in širše. Pri očesnih boleznih, je večina le teh predvsem posledica staranja, in ob tem padca kvalitete življenja. Ena najpogostejših bolezni, ki prizadane populacijo starostnikov je katarakta ali siva mrena torej zamotnitev očesne leče, kar je pomemben podatek ob dejstvu da se v Sloveniji in razvitem svetu populacija stara. Posledično so raziskave leče in katarakte pravočasno vlaganje v rešitev rastočih ekonomskih zahtev zdravljenja starejše populacije. Boljše razumevanje vzrokov in mehanizmov nastanka katarakte, kateremu je prispeval tudi ta podoktorski projekt izveden na Očesni kliniki UKC v Ljubljani, ima v dolgoročnem cilju poleg razumevanja patofiziologije bolezni leče in vida, povečati oziroma podaljšati kvaliteto življenja ob hkratnem zmanjšanju stroškov zdravljenja.

ANG

The postdoctoral project helped forming and starting of the new research laboratory at the Eye Hospital, University Medical Centre Ljubljana. At the moment, it is the only laboratory in Slovenia focused on the research of the human eyes preparation. The work is mainly focused on the research of the diseases on the cellular level, the level of the basic science that is very developed in the world. The research is done on the preparations of the Slovenian population and in this way helps to the better description and the understanding of the disease states and their development in Slovenia. Therefore we believe that in Slovenia the competent laboratory that follows and sustains the world tendencies in science is developing. The results of the research were already presented on the international congresses and conferences as the Ever and Pro-retina are. In this context, we can say that the affirmation of this research laboratory in the international scientific environment has already started. The connections with the research groups in Slovenia and abroad have been created. Postdoctoral project has confirmed that the equipment that is present at the Eye Hospital, University Medical Centre, Ljubljana, together with the good collaboration between the expertise of doctors and scientists, at the Eye Hospital, University Medical Centre, Ljubljana, can give the attractive science and the results, in the area of meeting of basic and applicative science and updating with clinical knowledge and good clinical practice, on the competitive world level. The first results are accepted for the publication in the Slovenian Medical Journal. The article for the journal IOVS is in the last phase of preparation for submission. The basic research is the base for the development and with the investment in science, Slovenia invests in the future and the advancement of the competitiveness to the other countries of the developed world, in the same time investing in the long term resolving of the problems of the eye vision of the human population of Slovenia and broader. Among the eye diseases, most of them are the consequence of aging, and consecutively, the decrease of the quality of the life. One of the most common diseases that affects the old population is the cataract, the clouding of the lens within the eye, causing blurred vision, what is an important information considering the fact that population in Slovenia and developed world is going older, having as a consequence that the lens and cataract research is the timely investment in the solution of the increasing economical requests of healing of older population. Better understanding of the causes and the mechanisms of the cataract development, to which this postdoctoral project, accomplished at the Eye Hospital, University Medical Centre, Ljubljana have contributed, has as the long term scope, together with the understanding of the pathophysiology of the diseases of the lens and the eye, increase in the quality of the life in parallel with decreasing of the healing costs.

#### 10. Samo za aplikativne projekte!

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

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

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

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

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

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

**Komentar**

**11. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

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

G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

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

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

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



## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

### Podpisi:

Sofija Andjelić	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

22.4.2010

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/52

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

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

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

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

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

**PRIMER** (v slovenskem jeziku):

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

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

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

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

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

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

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

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

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

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

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

08-D5-2F-C4-EF-82-39-DB-1F-C6-7A-C4-5D-82-BC-18-FF-7C-72-9F