

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/113

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z1-9769
<b>Naslov projekta</b>	Vloga sumolacije pri karcinogenezi, posredovani s Humanim papilomavirusom (HPV)
<b>Vodja projekta</b>	21192 Helena Šterlinko Grm
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	11.2009 - 12.2009
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	1540 Univerza v Novi Gorici
<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>

Namen predlagane raziskave je bil proučiti ali so proteini humanega virusa papiloma (HPV) sumolirani, kako ta posttranslacijska sprememba vpliva na njihovo funkcijo in poiskati pomen sumolacije v življenjskem ciklu HPV virusa. Okužba s HPV lahko povzroča genitalne ali kožne bradavice, pa tudi trajno okužbo brez kliničnih znakov. Nedvomno je dokazano, da je trajna okužba z enim izmed visokorizičnih genotipov HPV (predvsem s HPV 16 in HPV 18) nujen vzrok za nastanek raka

materničnega vratu. S preprečitvijo ali odstranitvijo okužbe s HPV bi pomagali pacientom z benignimi lezijami in zmanjšali incidenco raka na materničnem vratu pa tudi incidence drugih epitelnih rakov. Žal, do danes specifičnih zdravil za odstranjevanje okužb s HPV še ni, zato trenutna terapija temelji primarno na fizičnem uničenju okuženega tkiva. Racionalen razvoj uspešnega anti-HPV zdravila mora temeljiti na razumevanju osnovne biologije teh virusov v celicah gostitelja.

Sumolacija je nedavno odkrita posttranslacijska sprememba. Proučevanje njene vloge pri različnih virusnih infekcijah je zato še v povojih. Gre za encimski proces, ki je biokemično analogen a funkcionalno različen od ubikvitinacije. Kot pri ubikvitinaciji, tudi pri sumolaciji pride do kovalentne vezave SUMO proteina na ciljni protein. Sumolacija proteina navadno ne vodi v njegovo razgradnjo, temveč povzroči spremembo njegove funkcije ali znotrajcelične lokalizacije. Čeprav predstavlja večina identificiranih SUMO substratov celične proteine, tudi virusi kodirajo proteine, ki so lahko avtentični substrat za to modifikacijo. Vpliv sumolacije na virusne proteine je specifičen za različne substrate, vendar ima funkcionalne posledice, zelo verjetno pomembne za sam virusni življenjski cikel. Poleg tega, obstajajo direktni in indirektni dokazi, da lahko virusi spremenijo sumolacijski status proteinov gostujoče celice, kar je lahko pomembno za preprečevanje celične obrambe ali za promoviranje celičnega stanja, ki je ugodno za virusno razmnoževanje.

Na osnovi predhodnih ugotovitev, da je protein HPV E1 sumoliran, smo predpostavili, da bi lahko tudi ostali proteini HPV bili sumolirani in, da virusni proteini lahko vplivajo na sumolacijo proteinov v celicah gostitelja.

Raziskavo smo razdelili na dva tematska sklopa:

1. Analiza interakcije HPV L2 proteina s SUMOlacijskim sistemom.

Preliminarni rezultati so pokazali, da plaščni protein HPV L2 re-lokalizira celični SUMO-1, zato obstaja velika verjetnost, da je protein L2 tudi sumoliran. V prvem letu smo imeli kar nekaj težav pri analizi interakcije HPV L2 proteina s sumolacijskim sistemom. Uspešno smo pripravili GST-vezane virusne protein ter transfecirali componente sumolacijskega sistema (protein Ubc9, HA-SUMO proteini) v U2OS celice, a vezavo med L2 in Ubc9 ali SUMO proteini z "GST-pulldown" metodo nismo uspeli prikazati. Glede na literaturo smo testirali različne eksperimentalne pogoje, a rezultati so bili še vedno negativni. Z idejo, da vezava proteina GST na L2 in "ne-naravni" pogoji, v katerih poskus izvajamo (*in vitro*) lahko predstavljata problem, smo se odločili, da poskusimo z eksperimentom sumolacije *in vivo*. V prvem letu smo dobili nekaj preliminarnih rezultatov, a resni problemi z zaznavanjem proteina L2 so se nadaljevali. Uporabljali smo poliklonalna zajčja anti-L2 protitelesa. Izkazalo se je, da količina le-teh ne bo zadostovala za vse poskuse, poleg tega je bila občutljivost teh protiteles za protein HPV 11 L2 nizka. Zato smo pričeli s konstrukcijo označenih L2 plazmidov z uporabo kloniranja. Uspešno smo sklonirali HPV 16 L2 in HPV 11 L2 v pcDNA vector, ki nosi en HA in dva FLAG označevalca.

*In vivo* sumolacijske poskuse smo ponovili z označenim HPV 16 L2 plazmidom. Z uporabo western blot analize smo pokazali močno sumolacijo proteina L2. Poznamo več SUMO proteinov: SUMO-1, SUMO-2, SUMO-3 in SUMO-4. Dokazali smo, močno sumolacijo proteina L2 s SUMO-2 in SUMO-3 proteinom, v manjši meri pa tudi s SUMO-1 proteinom. SUMO protein se v večini primerov veže na lizin znotraj ΨKXE motiva (sumolacijski motiv), ki ga zasledimo pri substratu. Zato smo v sekvenci proteina HPV L2 iskali in tudi našli sumolacijski motiv in lizin (Lys-35) znotraj le-tega označili kot možno mesto za vezavo SUMO molekule, oziroma sumolacijsko mesto. S substitucijsko mutacijo smo našo hipotezo tudi potrdili, saj L2-K35R mutanta ni bila več sumolirana.

Na osnovi znanih posledic sumolacije pri ciljnih proteinih, lahko napovemo številne modele kako SUMO modifikacija vpliva na aktivnosti virusnega proteina L2. Da bi odgovorili na to vprašanje, smo z western blot metodo ugotavljali ali sumolacija vpliva na stabilnost proteina L2. Proučevali smo tudi vpliv sumolacije na lokalizacijo L2 proteina, ki je navadno lokaliziran v jedru celice ali pa v POD strukturah. Z imunofluorescenco smo pokazali, da se znotrajcelična lokalizacija med L2 in mutanto L2-K35R ne razlikuje, oba

proteina sta bila lokalizirana v jedru. Da bi preverili vpliv sumolacije na stabilnost L2 proteina, smo preverili čas biološke razpolovne dobe ("half-life" poskus) proteina L2 in mutante L2-K35R, ki ni več sumolirana. Ugotovili smo, da sumolacija L2 protein stabilizira.

Med raziskavo smo opazili, da plaščni protein L2 specifično poveča izražanje proteinov SUMO-2 in SUMO-3, ne pa tudi proteina SUMO-1. Glede na to, da so za SUMO-2/3 in SUMO-1 opisane različne funkcije, in da je izražanje proteinov SUMO-2/3 specifično povečano v diferenciranih keratinocitah (naravnem okolju za HPV), je naše odkritje zelo zanimivo in bo predmet nadaljnjih raziskav.

Zaradi začetnih težav pri L2-sumolaciji smo se v prvem letu podoktorskega projekta osredotočili predvsem na vezavo L2 s POD strukturami. Konstrukcija novih označenih L2 plazmidov pa je naredila preboj v sumolacijskih študijah in nam omogočila dokazati ter okarakterizirati sumolacijo L2 proteina v drugem letu projekta.

2. Analiza sprememb v sumolacijskem statusu celičnih (promyeloitic leukemia oncogenic domains, PODs elementov) ali virusnih proteinov v prisotnosti L2.

Specifični proteini mnogih DNA virusov ciljajo POD subcelične strukture ter povzročijo njihovo destrukcijo in/ali reorganizacijo. Na osnovi predhodnih opažanj, pri katerih L2 akumulira SUMO-1 v POD strukturah, je možno predvidevati, da se sumolacijski status celičnih proteinov, ki so vezani na POD strukture, spremeni. Na to izredno zanimivo hipotezo smo skušali odgovoriti najprej na primeru proteina PML. Za natančnejšo sliko o interakciji med proteinom L2 in proteinom PML, smo izvedli celične kolokalizacijske študije, kjer smo uporabili 6 izoform proteina PML in protein L2 nizkorizičnega genotipa HPV 11 ali visokorizičnega genotipa HPV 16. Dobljene rezultate smo potrdili tudi s co-immunoprecipitacijskimi študijami.

Ugotovili smo, da tako HPV 11, kot tudi HPV 16 L2 povzročata redistribucijo endogenega proteina PML iz diskretne točkaste znotrajcelične porazdelitve v velika L2-označena jedrna telesa. Kolokalizacijske študije so pokazale, da manjši del POD teles HPV 11 in HPV 16 L2 ne relokalizirata, kar kaže na razlike v afiniteti do različnih izoform proteina PML, ki POD strukture sestavljajo. Poznamo 7 izoform proteina PML, 6 je jedrnih, ena pa je lokalizirana v citoplazmi in zato ni bila predmet naših raziskav. PML izoforme imajo različne vloge v različnih bioloških procesih. V soglasju s tem konceptom, smo pokazali, da HPV L2 protein kolokalizira z različnimi izoformami proteina PML, kar je odvisno od genotipa HPV. Tako nizkorizični (HPV 11), kot visokorizični (HPV 16) L2 kolokalizirata s PML izoformo I in PML izoformo II. Izoforma PML I je močno izražena konzervativna izoforma, potrebna za ciljanje endogenega PML proteina v jedrce po različnih stresih. Dejstvo, da HPV 11 in HPV 16 L2 proteini ciljajo izoformo PML II kaže na določene funkcije te izoforme, ki so verjetno pomembne za PV infekcijo. Žal pa vse do danes ni znanih podatkov, ki bi nam dali jasnejšo sliko. Nedavno so pokazali, da tudi Adenovirusni protein E4orf3 reorganizira POD strukture preko vezave na izoformo PML II, čeprav namen interakcije v smislu virusne infekcije ostaja neraziskan.

Za razliko od HPV 11 L2, visokorizični HPV 16 L2 protein kolokalizira tudi z izoformo PML IV. Ti rezultati potrjujejo, da POD strukture sestavljajo različne PML izoforme in kažejo, da virusni L2 proteini ciljajo le tiste izoforme, ki so pomembne za specifične virusne aktivnosti. A pomembno vprašanje, ali vezava L2 na različne PML izoforme lahko vodi v različno napredovanje in zaključek HPV infekcije, ostaja in bo predmet nadaljnjih raziskav.

Da bi še naprej proučevali povezavo med virusnimi L2 in celičnimi PML proteini, smo izvedli serijo eksperimentov v celicah PML<sup>-/-</sup>. Opazili smo, da se L2 pojavlja v točkasti distribuciji v 15% transfeciranih celic, čeprav v teh celicah PML proteina ni. To kaže, da PML protein ni edini protein odgovoren za ciljanje L2 v jedrna telesa. Glede na literaturo in predhodna opažanja je bil drugi potencialni POD kandidat protein Daxx. Da bi preverili ali protein Daxx igra posrednika med L2 in PML proteini, smo transientno transfecirali celice PML<sup>-/-</sup> z različnimi izoformami PML. Daxx je kolokaliziral z vsemi PML izoformami,

razen s PML izoformo II. To kaže, da Daxx ni posrednik med L2 in POD strukturami. Natančen mehanizem in proteini, ki sodelujejo pri reorganizaciji POD struktur s strani L2 ostajajo predmet prihodnjih raziskav.

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

Zastavljeni raziskovalni cilji so bili naslednji:

1. Ugotavljanje ali se HPV proteini vežejo s proteini, ki regulirajo sumolacijo.

S serijo "GST pull-down" eksperimentov žal nismo uspeli prikazati vezave med GST-L2 in komponentami sumolacijskega sistema. Predvidevali smo, da je razlog v vezavi GST proteina na amino-koncu proteina L2, kjer leži tudi sumolacijski motiv.

2. Mutacijska analiza.

Protein L2 nosi sumolacijski motiv (PKVE). Predvidevali smo, da je lizin znotraj tega motiva akceptorsko mesto za SUMO in to tudi uspešno prikazali z mutacijsko analizo. Lizin 35 smo mutirali v arginin in s tem preprečili vezavo SUMO molekule. Z *in vivo* sumolacijo smo pokazali, da ta mutanta ni več sumolirana.

3. Sumolacija proteina L2.

Pri postavitvi poskusa *in vitro* sumolacije smo naleteli na vrsto težav. Kljub številnim poskusom pod različnimi pogoji nam *in vitro* sumolacija ni uspela. Ker smo predvidevali, da vezava GST proteina na amino-koncu L2, kjer se nahaja tudi sumolacijski motiv, lahko moti uspešno sumolacijo, smo preskočili na poskus sumolacije *in vivo*. S tem poskusom smo sumolacijo proteina L2 tudi uspešno prikazali.

4. Izdelava HA-označenega L2 konstrukta in testiranje njegove celične lokalizacije.

Izdelali smo funkcionalen HA-FLAG-označen HPV 16 L2 plazmid in HA-FLAG-označen HPV 11 L2 plazmid.

5. Proučevanje bioloških posledic za domnevne SUMO modificirane HPV proteine ter študije o vplivu L2 na sumolacijski status ostalih virusnih in/ali celičnih proteinov (PML).

- Ugotovili smo, da sumolacija L2 protein stabilizira.
- Pokazali smo, da znotrajcelična lokalizacija proteina L2 ni odvisna od sumolacije.
- Ugotovili smo, da L2 specifično poveča izražanje proteinov SUMO-2/3, ne pa tudi SUMO-1. S tem smo pokazali, da L2 spremeni sumolacijski status celice gostitelja.
- Prikazali smo sumolacijo proteina HPV 11 L2.
- Ugotovili smo, da HPV 11 in HPV 16 L2 povzročata redistribucijo endogenega proteina PML v velika L2-označena jedrna telesa.
- Kolokalizacijske študije so pokazale, da manjši del POD telesc L2 ne relokalizira, kar kaže na razlike v afiniteti do različnih izoform proteina PML.
- HPV 11 in HPV 16 L2 kolokalizirata s PML izoformo I in PML izoformo II.
- Za razliko od HPV 11 L2, HPV 16 L2 kolokalizira tudi z izoformo PML IV.
- Pokazali smo, da PML protein ni edini protein odgovoren za ciljanje L2 v jedrna telesa, ter da Daxx protein ni posrednik med L2 in POD strukturami.

Rezultati so strnjeni v treh objavah:

1. Modification of Human Papillomavirus minor capsid protein L2 by sumoylation. Poslano v Journal of Virology (priloženo k poročilu).
2. Interaction of Human Papillomavirus (HPV) minor capsid protein L2 with different PML

isoforms is HPV type-specific. Poslano v Journal of General Virology (priloženo k poročilu).

3. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. *The Indian journal of medical research*, 2009, vol. 130, no.3, str. 277-285.

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

Programa raziskovalnega projekta nismo spreminjali.

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

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Humani virus papiloma: infekcija, rak in terapija.
		ANG	Human papillomavirus infection, cancer & therapy.
	Opis	SLO	Okužba s HPV predstavlja velik problem v svetovnem javnem zdravju. Povezujemo jo tako z benignimi bradavicami kot tudi z rakom na materničnem vratu. S preprečitvijo ali odstranitvijo okužbe s HPV bi pomagali pacientom z benignimi lezijami in zmanjšali incidenco raka na materničnem vratu. Na tržišču je prva generacija profilaktičnih cepiv proti HPV, ki uspešno preprečujejo okužbo s HPV. Še vedno pa obstaja številčna populacija že okuženih oseb, za katere specifične terapije ni. V članku izpostavimo HPV proteine, ki so najprimernejši za razvoj ustrezne terapije proti HPV-vezanim boleznim.
		ANG	Infection with HPVs is a major public health burden, associated with benign warts as well as cervical carcinoma. Prevention or elimination of these infections would benefit the numerous patients with benign lesions and reduce the incidence of cervical cancer. Although prophylactic vaccines to block genital HPV infection have become available, there is still a population of infected individuals without a specific therapy. We discussed the functions of the viral proteins that appear to be the most appropriate for the development of therapeutics aimed at the treatment of viral-induced diseases.
	Objavljeno v	STERLINKO, Helena, BERGANT, Martina, BANKS, Lawrence. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. <i>The Indian journal of medical research</i> , 2009, vol. 130, no.3, str. 277-285.	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	1391099	
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	Plaščni protein Humanega virusa papiloma, L2, se veže s specifičnimi izoformami proteina PML.
		ANG	Human Papillomavirus minor capsid protein L2 interacts with specific PML isoforms.
	Opis	SLO	HPV L2 protein povzroča reorganizacijo proteina PML in posledično POD struktur. HPV L2 protein kolokalizira z različnimi izoformami proteina PML, odvisno od HPV genotipa. Primerjali smo nizkorizične in visokorizične genotipe. HPV-11 L2 kolokalizira z izoformama PML I in II. HPV-16 L2 kolokalizira s PML izoformami I, II in IV. HPV-18 L2 pa kolokalizira z vsemi šestimi izoformami PML. Ti rezultati potrjujejo domnevo, da POD subjederne strukture gradijo različne izoforme proteina PML ter, da virusni L2 protein tarčno cilja le tiste POD strukture, ki so pomembne za določene virusne aktivnosti.
		ANG	HPV L2 colocalises with different subset of exogenously expressed PML isoforms, depending on HPV type. We compared a low risk and high-risk types HPV viruses. HPV-11 L2 colocalises with PML I and II. In addition to PML I and II, HPV-16 colocalise also with PML IV, which is implicated in cellular senescence. HPV-18 L2 colocalise with majority of PML isoforms in large nuclear bodies. Our results confirm that ND 10 structures have different PML compositions and suggest that the viral L2 protein targets only those domains that are important for specific viral activities.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	BERGANT, Martina, BANKS, Lawrence, ŠTERLINKO, Helena. Human Papillomavirus minor capsid protein L2 interacts with specific PML isoforms. V: ICGEB DNA Tumour Virus Meeting, 17-22 July 2007, Trieste, Italy.	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	726523		
2.	Naslov	SLO	Modifikacija HPV-16 L2 plaščnega proteina s SUMO proteini
		ANG	Modification of HPV-16 minor capsid protein L2 by SUMO proteins.
	Opis	SLO	Prikazali smo sumolacijo proteina L2.
		ANG	We showed the sumoylation of the L2 protein.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	BERGANT, Martina, LIČEN, Mia, BANKS, Lawrence, ŠTERLINKO, Helena. Modification of HPV-16 minor capsid protein L2 by SUMO proteins. V: 25th International Papillomavirus Conference, Clinical & Educational Workshop, May 8-14 2009, Malmö, Sweden.	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
	1107195		

	COBISS.SI-ID		
3.	Naslov	SLO	Modifikacija HPV-16 L2 plaščnega proteina s sumolacijo.
		ANG	Modification of HPV minor capsid protein L2 by sumoylation.
	Opis	SLO	Pokazali smo močno sumolacijo proteina L2 s SUMO-2 in SUMO-3 proteinom, v manjši meri pa tudi s SUMO-1 proteinom. SUMO protein se v večini primerov veže na lizin znotraj sumolacijskega motiva, ki ga zasledimo pri substratu. S substitucijsko mutacijo smo potrdili sumolacijsko mesto. Pokazali smo, da znotrajcelična lokalizacija proteina L2 ni odvisna od sumolacije in, da sumolacija L2 protein stabilizira.
		ANG	We showed that HPV-16 L2 is sumoylated in vivo and can be modified by either SUMO-1, 2, or 3. Interestingly, L2 showed a strong preference for SUMO-2/3, with little detectable sumoylation by SUMO-1. Mapping studies identified lysine 35 as the principal residue for covalent conjugation of SUMO to HPV-16 L2. We also showed that that L2 stability was maintained by sumoylation, whereas the localization of L2 was not affected.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		BERGANT, Martina, MENCIN, Nina, LIČEN, Mia, BANKS, Lawrence, ŠTERLINKO, Helena. Modification of HPV minor capsid protein L2 by sumoylation. V: GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 55.
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID	1230075		
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>

/

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

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

SLO

Celični procesi so regulirani na različnih nivojih, in eden od teh so posttranslacijske spremembe. Sumolacija je nedavno odkrita posttranslacijska sprememba, zato so poznavanja o samem mehanizmu reakcije kot tudi posledice za ciljne proteine še vedno neznanka. Virusi, kot idealni

»celični paraziti«, ki deregulirajo različne celične procese za svojo korist, predstavljajo zelo uporabno orodje za študij osnovnih celičnih poti. HPV virusi povzročajo različna patološka stanja; od benignih bradavic, do raka materničnega vratu. Predvidevali smo, da bomo z našo raziskavo prišli do informacij, ki bodo uporabne na treh področjih:

1. Z raziskovanjem sumolacijskega stanja virusnih proteinov bomo izvedeli nekaj več o življenjskem ciklu HPV.

Naši rezultati kažejo, da je HPV L2 prvi primer virusnega proteina, ki specifično poveča izražanje proteinov SUMO-2/3 in tako vpliva na sumolacijski status celice gostitelja. Povečano izražanje proteinov SUMO-2/3 so opazili med normalnim procesom diferenciacije keratinocit, ki so naravno okolje za razvoj HPV. Model predpostavlja, da povečana SUMO-2/3 sumolacija pri okuženih keratinocitah stabilizira HPV E2 replikacijski protein, ki je pomemben za produktivno pomnoževanje virusnega genoma. Problem pa je, da je v neokuženih keratinocitah povečana ekspresija SUMO-2/3 proteinov prehodne narave. Naši rezultati ta problem odpravljajo in model dopolnjujejo: v začetni fazi diferenciacije se poveča izražanje proteinov SUMO-2/3, L2 postane sumoliran in se stabilizira ter posledično drži visoko ekspresijo proteinov SUMO-2/3 v pozni fazi diferenciacije ter tako vpliva na koncentracijo proteina E2.

2. Z boljšim poznavanjem različnih funkcij posameznih virusnih proteinov bomo lahko razkrili ter predlagali nove metode zdravljenja.

Na osnovi rezultatov ne moremo predlagati novih terapij, bodo pa rezultati prispevali pri nadaljnem razvoju le-teh. L2 protein je ključnega pomena za uspešno virusno infekcijo. Pokazano je bilo, da L2 ob okužbi »pelje« virusno DNA v jedro in vse do POD struktur. Naši rezultati, ki kažejo afiniteto proteina L2 le do nekaterih izoform PML ter razlike med visokorizičnimi in nizkorizičnimi HPV L2 proteini v tem procesu, bodo pomembno prispevali k razumevanju virusne infekcije.

Prva generacija profilaktičnih cepiv temelji na generiranju protiteles proti L1. Slabost le-teh je, da so ozko specifična. Zato se razvija druga generacija profilaktičnih cepiv, ki bo temeljila na imunskem odgovoru proti L2 in bo zajemala širok spekter različnih tipov HPV. Pokazali smo, da sumolacijsko mesto leži v epitopu (L2 17-36 aa), ki sproži močan imunski odgovor.

3. Proučevanje sumolacijskega stanja virusnih proteinov bo pripomoglo k boljšemu razumevanju pomena te nedavno odkrite posttranslacijske modifikacije.

Naši rezultati potrjujejo že znano dejstvo, da sumolacija proteine stabilizira. Novih funkcij v tem času nismo odkrili.

ANG

Post-translational modifications are only one of the ways in how the cell controls its pathways. The sumoylation was recently discovered and hence both the mechanism of action and its effect on substrate proteins are still not well known. Viruses as invader of cells and usurpers of cellular machinery represent a very good tool for study host biochemical pathways. In this study we will use the proteins of Human Papillomavirus, which is an important human pathogen, shown to be also a causative agent of cancer in uterine cervix.

We supposed that the data obtained in this study will provide important informations on three different areas of research:

1. By analysing the sumoylation status of different HPV proteins and affect on their functions, which are important for the propagation of the virus, we will be able to obtain new data regarding the regulation of viral life.

We show that L2 alters the sumoylation status of the host cell by upregulating the expression levels of SUMO-2/3, but not the SUMO-1. This is the first example of a viral protein that specifically upregulates the expression of SUMO-2/3 proteins. Interestingly, upregulation of SUMO expression has also been shown during keratinocyte differentiation, the natural environment for the HPV life cycle. It has been speculated that increased SUMO-2/3 sumoylation in the infected keratinocytes could lead to HPV E2 stabilization and higher protein concentrations required for productive viral genome amplification. However, the increase in SUMO-2/3 expression appears to be short lived, and it is therefore possible that one of L2s functions is to maintain a high SUMO-2/3 level of expression, and hereby contribute to late stages of viral replication.

2. By discovering and better understanding of specific function for different HPV proteins, we could offer new and better therapeutics for the treatment of viral infection and virus-induced cancers.

At this point we cannot suggest new therapeutic approaches, however our results will contribute to the development of those. It was shown that during initial papillomavirus infection, it is L2 that accompanies the viral genome into the nucleus and traffics to PODs. We provide evidence that L2 proteins from low risk (HPV 11) and high-risk (HPV 16) types each



target different PML isoforms. Our results also demonstrate that POD structures have different PML compositions and suggest that targeting specific PML isoforms might be associated with different outcomes of an HPV infection.

The first generation of prophylactic vaccines is based on the HPV L1 protein, which induce predominately type-specific neutralizing antibodies. In contrast to the type-specific nature of the L1 neutralization epitopes, immunogens composed of full-length versions of the minor capsid protein L2, or highly conserved N-terminal peptides of L2, induce remarkably broad cross-type neutralizing antibodies. Recently a crossneutralizing B-cell epitope has been mapped to residues 17–36 of HPV16 L2. We showed that the sumoylation site lies between this epitope.

3. Investigating the sumoylation status of cellular proteins in the presence of different HPV proteins could help to understand better this recently discovered post-translation modification. Our data show that the sumoylation causes the stabilization of the target protein, which was already known. New functions linked to the sumoylation were not discovered.

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

SLO

Predvidevali smo, da bi naši rezultati lahko Republiki Sloveniji nudili naslednje prednosti:

1. Ob morebitnem odkritju primernejšega načina preprečevanja in zdravljenja bolezenskih stanj povezanih s HPV, bi domače farmacevtske družbe lahko pomembno pridobile. Na osnovi rezultatov zaenkrat ne moremo predlagati novih terapij, bodo pa prispevali pri nadaljnjem razvoju le-teh.
2. Nova odkritja bi lahko močno pripomogla k boljšemu poznavanju ne samo virusnega (HPV) življenjskega ciklusa temveč tudi mehanizmu enega od malo poznanih posttranslacijskih sistemov kar bi Sloveniji nudilo tudi mednarodni ugled.

Prvi v svetu smo pokazali, da virusni proteini lahko specifično povečajo ekspresijo komponent sumolacijskega sistema in s tem v določenem trenutku vplivajo na sumolacijski status gostitelja. S tem smo izboljšali poznavanje življenjskega ciklusa HPV ter doprinesli k mednarodnemu ugledu RS na področju raziskav o humanem virusu papiloma.

ANG

We supposed the following advantages for the Republic of Slovenia:

1. At the possibility of a new therapy for the HPV infection the Slovenian pharmaceutical companies could gain an important advantage. At this point we cannot suggest new therapeutic approaches, however our results will contribute to the development of those.
2. New important discoveries would strongly improve the knowledge not only about the HPV viral life cycle, but also about the sumoylation itself and its importance for the cellular pathways, adding to the Republic of Slovenia the international reputation.

We show for the first time that the viral proteins can specifically upregulate the expression levels of various components of the sumoylation system and affect the sumoylation status of their host.

## 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>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>	<b>Šifra</b>

	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>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	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>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	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:

Helena Šterlinko Grm	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Nova Gorica

9.4.2010

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/113

<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 v1.00

A4-E9-C7-F9-B8-50-15-9B-08-28-52-0A-1F-8F-53-3D-6C-17-CF-B2