

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/168

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z3-0220
<b>Naslov projekta</b>	MOLEKULARNA OPREDELITEV PODTIPSKIH RAZLIČIC HUMANIH VIRUSOV PAPILOMA HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-31 IN HPV-53
<b>Vodja projekta</b>	23430 Boštjan Kocjan
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	02.2008 - 01.2010
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<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>

Humani virusi papiloma (HPV) so povezani s številnimi benignimi in malignimi novotvorbami ploščatoceličnega epitelija in so eden redkih primerov v humani virologiji, ko genotipe virusa lahko povežemo z določeno boleznijo. Ker se bolezen razvije le pri manjšini oseb, okuženih z določenim genotipom HPV, se domneva, da znotraj

posameznega genotipa HPV obstajajo podtipske različice, ki so povezane oz. prispevajo k večji ali manjši patogenosti virusa. Pomen podtipskih različic HPV za nastanek značilnih bolezni povezanih s HPV zazdaj še ni popolnoma jasen. Prav tako so pomanjkljivi podatki o številu, starosti, nastanku in geografski razporeditvi podtipskih različic večine danes poznanih genotipov HPV. Z rezultati raziskovalnega projekta smo pomembno prispevali k temeljnemu znanju s področja patogeneze in evolucije podtipskih različic petih v Sloveniji in v svetu klinično zelo pomembnih genotipov HPV: HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 in HPV-33.

### **Genetska raznolikost genotipov HPV-6 in HPV-11**

V prvem delu podoktorskega projekta smo izvedli prvo celostno opredelitev podtipskih različic genotipa HPV-11, ki je drugi (takoj za HPV-6) najpogostejši povzročitelj genitalnih in analnih bradavic (GB, AB) ter papilomov grla (PG). Z molekularno opredelitvijo genomskih področij L1, LCR, E6, E5a in E5b 63 izolatov HPV-11 osamljenih iz GB, AB in PG smo prvi dokazali, da, podobno kot pri HPV-6, obstajajo podtipske različice HPV-11, ki so značilno povezane z nastankom teh tumorjev; prototipske oz. ne-prototipske različice HPV-11 smo dokazali v 5 (7,9%) oz. 58 (92,1%) primerih. Obstoje obeh genetskih linij HPV-11 smo dodatno potrdili s sekveniranjem preostalega dela genoma (vključujoč genomsko področja E7, E1, E2, E4 in L2) vseh petih prototipskih in petih izbranih ne-prototipskih izolatov HPV-11. Skupno smo pri 63 izolatih HPV-11 opredelili 23 genomskih različic, sestavljenih iz 11 podtipskih različic gena L1, 12 različic področja LCR, 6 različic gena E6, 4 različic gena E5a in 4 podtipskih različic gena E5b. Filogenetske analize genomskega področja LCR 63 slovenskih izolatov HPV-11, osamljenih iz GB, AB in PG, in 40 izolatov HPV-11 iz drugih predelov sveta so pokazale, da je večina podtipskih različic HPV-11 nastala že pred selitvijo narodov iz Afrike, saj popolnoma enake ali zelo podobne podtipske različice tega genotipa najdemo na različnih predelih sveta. Članek z navedenimi ugotovitvami smo nedavno poslali v objavo v revijo *Virology*.

V drugem delu projekta smo nadaljevali naše predhodno delo na genetski raznolikosti izolatov HPV-6 osamljenih iz GB (N=40) in PG (N=26) (Kocjan, Doktorsko delo, 2007), kjer smo z molekularno analizo genomskih področij E6, E2, E5a in E5b dokazali, da obstajata dve genetski liniji podtipskih različic HPV-6 (t.i. prototipske in neprototipske različice) od katerih so bile neprototipske različice značilno povezane z večino v raziskavo vključenih GB in LP (Kocjan, Doktorsko delo, 2007). V podoktorskem projektu smo dodatno vključili še 5 oz. 6 izolatov iz GB oz. LP ter poleg genomskih področij E6, E2 in E5 pri vseh 77 izolatih HPV-6 dodatno opredelili še genomski področji LCR in L1. Skupno smo pri 77 izolatih HPV-6 opredelili 36 genomskih različic, sestavljenih iz 15 podtipskih različic gena L1, 15 različic področja LCR, 10 različic gena E6, 9 različic gena E2, 16 različic gena E5a in 9 podtipskih različic gena E5b. Pri tem smo dokazali številne pomembne mutacije v genomu HPV-6, predvsem v genu L1, ki kodira virusni plaščni protein. Filogenetske analize genomskega področja LCR 77

slovenskih izolatov HPV-6, osamljenih iz GB in PG, in 62 izolatov HPV-6 iz drugih predelov sveta so pokazale, da je večina podtipskih različic HPV-6 nastala že pred selitvijo narodov iz Afrike, saj popolnoma enake ali zelo podobne podtipske različice tega genotipa najdemo na različnih predelih sveta. Članek z navedenimi ugotovitvami smo objavili v reviji *Virology* (*Kocjan et al. Virology. 2009; 391: 274-283*).

V tretjem delu podoktorskega projekta smo prvi dokazali, da so HPV-6 DNA pozitivne analne bradavice (AB), podobno kot genitalne bradavice (GB) in papilomi grla (PG), povzročene večinoma z ne-prototipskimi različicami tega genotipa. V raziskavo smo vključili 116 izolatov HPV-6 osamljenih pri enakem številu slovenskih bolnikov z AB; prototipske oz. ne-prototipske različice HPV-6 smo dokazali v 10 (8,6%) oz. 106 (91,4%) primerih. Za opredeljevanje podtipskih različic HPV-6 smo uporabili našo originalno različico PCR v realnem času (RT-PCR) (*Kocjan et al. J Virol Methods. 2008; 153: 245-9*), ki temelji na sistemu hibridizacijskih lovk FRET in s katero je mogoče zanesljivo dokazati in opredeliti HPV-6 in HPV-11, kot tudi obe poglavitni skupini podtipskih različic HPV-6. Natančneje opredeljevanje podtipskih različic HPV-6, ki temelji na določanju nukleotidnega zaporedja (sekveniranje) genomskih področij L1, LCR, E6, E1, E2, E5a in E5b je v teku. Rezultati preliminarne raziskave opravljene na 70 izolatih HPV-6 kažejo na popolno ujemanje te metode z metodo RT-PCR. Evolucijsko povezanost izolatov HPV-6 iz AB z ostalimi izolati HPV-6 (slovenski, svetovni) bomo ugotavljali po končanem sekveniranju genomskega področja LCR.

### **Genetska raznolikost genotipov HPV-16, HPV-18 in HPV-33**

V nadaljevanju podoktorskega projekta smo želeli prvo ugotoviti oz. dopolniti podatke o razporeditvi genotipov HPV pri slovenskih bolnicah z rakom materničnega vratu (RMV) in na ta način ugotoviti kolikšen delež tega raka bi bilo možno preprečiti z uporabo štirivalentnega cepiva proti okužbi s HPV; cepivo vključuje virusom podobne delce virusnega plaščnega proteina L1 genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, od katerih sta slednja povezana z več kot 70% vseh primerov RMV v svetu. V raziskavo smo vključili 278 vzorcev RMV osamljenih pri enakem številu slovenskih žensk z RMV. HPV DNA smo dokazali v 262 od 278 (94,2%) vzorcev vključenih v raziskavo. Genotip HPV-16 smo dokazali v 64,9% vseh primerov RMV. Sledili so genotipi HPV-18, HPV-33 in HPV-45 v 12,2%, 4,7% oz. 4,1%. Genotipi HPV-31, HPV-51, HPV-58, HPV-59, HPV-35, HPV-52, HPV-73 in HPV-82 so bili dokazani v 3,5%-0,2% vseh primerov RMV. Iz navedenih podatkov sklepamo, da bi z uporabo štirivalentnega profilaktičnega cepiva v Sloveniji lahko preprečili več kot tri četrtine vseh primerov RMV, ki so posledica okužbe s HPV-16 in HPV-18. Članek z navedenimi ugotovitvami smo objavili v reviji *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (*Jančar et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 145: 184-8*).

Čeprav so preliminarni rezultati pokazali, da je genotip HPV-31 tretji najpogostejši povzročitelj RMV v Sloveniji, smo v naši raziskavi narejeni na reprezentativni in relativno

veliki skupini žensk z RMV ugotovili, da njegovo mesto zaseda genotip HPV-33. Iz tega razloga smo v nadaljevanju projekta, poleg podtipskih različic HPV-16 in HPV-18, namesto podtipskih različic HPV-31 opredelili podtypeske različice genotipa HPV-33. Z molekularno analizo treh različnih področij virusnega genoma (LCR, E6 in E7) smo tako pri 40 izolatih HPV-16 opredelili 26 genomskih različic, sestavljenih iz 22 podtipskih različic genomskega področja LCR, 10 različic gena E6 in 5 podtipskih različic gena E7. Poleg tega smo dokazali, da je bilo 25/40 (62,5%) s HPV-16 povzročenih primerov RMV posledica okužbe z različico E6 T350G (L83V), ki je po podatkih iz literature povezana s povečanim tveganjem za nastanek RMV. Pri 20 izolatih HPV-18 smo opredelili 18 genomskih različic, sestavljenih iz 18 podtipskih različic LCR, 2 različic gena E6 in 4 podtipskih različic gena E7, medtem ko smo pri 11 izolatih HPV-33 opredelili 7 genomskih različic, sestavljenih iz 7 podtipskih različic LCR, 2 različic gena E6 in 3 podtipskih različic gena E7. Poleg tega smo dokazali, da je bilo 6/11 (54,5%) s HPV-33 povzročenih primerov RMV posledica okužbe z ne-prototipskimi različicami tega genotipa, ki so po podatkih iz literature povezane s povečanim tveganjem za nastanek RMV. S pomočjo filogenetskih analiz združenih nukleotidnih zaporedij genomskih področij LCR, E6 in E7 smo ugotovili, da večina v tej raziskavi opredeljenih slovenskih izolatov HPV-16 in HPV-18 iz RMV pripada evropski veji podtipskih različic HPV-16 oz. HPV-18, kar je v skladu s predhodno objavljenimi raziskavami. Z rezultati naše raziskava potrjujemo predhodne ugotovitve, da so se podtypeske različice visokorizičnih genotipov HPV-16 oz. HPV-18 najverjetneje razvile šele po geografski razporeditvi prednika(ov) današnjega genotipa HPV-16 oz. HPV-18 in njegove kasnejše ko-evolucije z različnimi skupinami narodov in etničnih skupin. Članek z navedenimi ugotovitvami je bil nedavno sprejet v objavo v revijo The Journal of Obstetrics and Gynecology Research.

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

Ocenjujemo, da smo v podoktorskem projektu dosegli večino zastavljenih ciljev. Poleg tega ocenjujemo, da smo s svojim delom presegli načrtovane cilje, saj smo na osnovi v tem projektu pridobljenih nukleotidnih zaporedij gena E1 HPV-6 in HPV-11 razvili unikatno različico PCR-RFLP s katero je možno zanesljivo dokazati in opredeliti HPV-6 in HPV-11, prototipske in ne-prototipske različice HPV-6, kot tudi ostale z benignimi tumorji pogosto povezane HPV-genotipe: HPV-32, HPV-42, HPV-43, HPV-44 in HPV-55. Članek z navedenimi ugotovitvami je bil nedavno poslan v objavo v revijo Journal of Virological Methods. Prav tako smo na osnovi novih pridobljenih nukleotidnih zaporedij gena E2 HPV-11 izboljšali našo originalno metodo RT-PCR za dokazovanje prototipskih in ne-prototipskih različic HPV-6 (*Kocjan, Doktorsko delo, 2007*), ki smo jo nadgradili tako, da omogoča tudi specifično zaznavanje HPV-11. Testiranje na 200 kliničnih vzorcih je pokazalo popolno ujemanje te metode z eno od komercialno najbolj uporabljenih metod za dokazovanje in genotipizacijo HPV in metodo sekveniranja genomov HPV-6 in HPV-11. Članek smo objavili v reviji Journal of Virological methods (*Kocjan et al. J Virol Methods. 2008; 153: 245-9*). Podobno smo v prvotno nenačrtovani raziskavi dokazali, da

je pri ženskah z rakom materničnega vratu (RMV) bris materničnega vratu (MV) enako ustrezen vzorec za določanje genotipov HPV kot tkivni tumorski vzorec. Brise MV lahko zato enakovredno uporabimo za predoperativno diagnostiko in za potrebe raziskav razporeditve genotipov HPV v RMV. Članek smo objavili v reviji *European Journal of Gynaecological Oncology* (Jančar et al. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009; 30: 675-678). Poleg tega smo v sklopu projekta ovrednotili specifičnost in natančnost komercialno dostopnega testa Hybrid Capture 2 low-risk (hc2-LR), ki služi za dokazovanje 5 klinično najbolj pomembnih nizkorizičnih genotipov HPV: 6, 11, 42, 43 in 44. V raziskavi, v katero smo vključili 285 hc2-LR pozitivnih vzorcev, smo z uporabo različnih PCR in genotipizacijo dokazali, da pri tem testu obstaja območje detekcije (siva cona), kjer pogosto prihaja do lažno pozitivnih oz. lažno negativnih rezultatov, in da je v tem primeru potrebno izvesti dodatna testiranja na prisotnost HPV-DNA oz. opredelitev genotipa HPV. Članek smo objavili v reviji *Journal of Clinical Microbiology* (Poljak et al. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 2611-2615).

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

V podoktorskem projektu nismo uspeli začeti oz. zaključiti dela o genetski raznolikosti genotipa HPV-53, saj smo imeli na razpolago premalo časa. Kakor koli ta del projekta bo izveden v bližnji prihodnosti.

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

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Dokazovanje in opredeljevanje humanih virusov papiloma HPV-6 in HPV-11 z uporabo metode FRET-PCR v realnem času
		ANG	Detection and differentiation of human papillomavirus genotypes HPV-6 and HPV-11 by FRET-based real-time PCR
	Opis	SLO	V ugledni reviji s področja sodobnih viroloških metod smo predstavili originalno različico PCR v realnem času, ki temelji na sistemu hibridizacijskih lovk FRET in s katero je moč v eni sami reakcijski posodici dokazati in opredeliti HPV-6 in HPV-11, kot tudi obe poglavitni skupini podtipskih različic HPV-6 (prototipske in ne-prototipske različice). Metodo odlikuje visoka občutljivost, specifičnost in ponovljivost.
		ANG	An original real-time PCR assay based on FRET hybridization probe technology, allowing detection of HPV-6 and HPV-11, reliable differentiation of HPV-6 and HPV-11, as well as prototypic and non-prototypic HPV-6 genomic variants, in a single PCR reaction, was described and published in a well-known journal in the field of contemporary virological methods. The assay proved to be highly sensitive, specific and reproducible.
	Objavljeno v	Kocjan BJ, Seme K, Poljak M. Detection and differentiation of human papillomavirus genotypes HPV-6 and HPV-11 by FRET-based real-time PCR. <i>J Virol Methods.</i> 2008; 153: 245-249. (JCR IF 2008=2.077)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	25489881		
2.	Naslov	SLO	Razporeditev genotipov humanih virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu v Sloveniji
		ANG	Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia
		V članku smo prvič v Sloveniji na reprezentativnem vzorcu bolnic z rakom materničnega vratu (RMV) (N=287) opredelili zastopanost visokorizičnih	

	Opis	SLO	genotipov HPV neposredno pred uvedbo profilaktičnega cepljenja proti HPV. Dokazani genotipi (po padajoči pogostnosti) so bili: HPV-16, -18, -33, -45, -31, -51, -58, -59, -35, -52, -73 in -82. Z raziskavo smo dokazali, da bi profilaktično cepljenje proti HPV lahko preprečilo do 77,1% vseh primerov RMV v Sloveniji, ki ju povzročata HPV-16 in HPV-18.
		ANG	In the study we determined distribution of HPV genotypes in a representative cohort of women with cervical cancer (CC) in Slovenia to contribute to the lacking data on HPV in CC and to assess the potential benefit of future prophylactic HPV vaccination. HPV genotypes found decreasingly were: HPV 16, 18, 33, 31, 51, 58, 59, 35, 52, 73 and 82. Our study showed that prophylactic HPV vaccination with available vaccines could prevent up to 77.1% of CC in Slovenia, which is caused by HPV 16 or 18.
	Objavljeno v	Jančar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 145: 184-188. (JCR IF 2008=1.565)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	25690841	
3.	Naslov	SLO	Primerjava brisov in parnih tkivnih vzorcev raka materničnega vratu za dokazovanje humanih virusov papiloma
		ANG	Comparison of paired cervical scrape and tumor tissue samples for detection of human papillomaviruses in patients with cervical cancer
	Opis	SLO	V raziskavi smo s primerjavo genotipov HPV, opredeljenih v 40 parnih vzorcih brisov materničnega vratu (MV) in tkivnih tumorskih vzorcev raka materničnega vratu (RMV) odvzetih pri 40 bolnicah z RMV, ugotovili 98,75% celokupno ujemanje. S tem smo dokazali, da je pri ženskah z RMV bris MV enako ustrezen vzorec za določanje genotipov HPV kot tkivni tumorski vzorec. Brise MV lahko zato enakovredno uporabimo za predoperativno diagnostiko in za potrebe raziskav razporeditve genotipov HPV v RMV.
		ANG	In this study we compared detection of HPV genotypes in 40 paired cervical scrape samples and tumor tissue samples of 40 patients with cervical cancer (CC). Overall, 39/40 (97.5%) of paired CC samples were HPV positive; overall agreement between paired samples was 98.75%. Cervical scrape samples are equally useful for HPV genotype determination as tumor tissue samples in patients with CC, and can be used as accurate clinical samples for detection of HPV causing CC or for epidemiological studies.
	Objavljeno v	Jančar N, Kocjan BJ, Poljak M, Bokal EV. Comparison of paired cervical scrape and tumor tissue samples for detection of human papillomaviruses in patients with cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2009; 30: 675-678. (JCR IF 2008=0.641)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	26239449		
4.	Naslov	SLO	Genetska raznolikost humanega virusa papiloma genotip 6 (HPV 6)
		ANG	Prevaccination genomic diversity of human papillomavirus genotype 6 (HPV 6)
	Opis	SLO	V raziskavi, ki predstavlja prvo celostno opredelitev podtipskih različic HPV-6, smo s sekveniranjem genomskih področij L1-LCR-E6-E2-E5 77 izolatov HPV-6 iz genitalnih bradavic (GB) in papilomov grla (PG) dokazali 36 genomskih različic HPV-6 od katerih je bilo 6, 1 oz 29 uvrščenih v genetsko družino HPV-6b, -6a oz -6vc. Pri tem smo dokazali številne pomembne mutacije v genomu HPV-6. Dokazali smo tudi, da je bila večina v raziskavo zajetih GB in PG povzročena z neprototipskimi različicami -6vc.
		ANG	Genomic diversity of HPV-6 was established by sequencing 77 HPV-6 isolates from 45 and 32 patients with genital warts (GW) and laryngeal papillomas (LP). By analyzing L1-LCR-E6-E2-E5 nucleotide data of individual isolate, a total of 36 genomic variants were identified, of which six, one and 29 corresponded to HPV-6b, -6a, and -6vc genetic lineages. Several potentially important mutations were identified. Non-prototypic HPV-6vc variants were found in the majority of GW and LP included in study.
	Objavljeno v	Kocjan BJ, Poljak M, Cimerman M, Gale N, Potocnik M, Bogovac Z, Seme K. Prevaccination genomic diversity of human papillomavirus genotype 6 (HPV 6). Virology. 2009; 391: 274-283. (JCR IF 2008=3.539)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	25836761		

	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	Specifičnost testa "hybrid capture 2 low-risk probe cocktail"
		ANG	Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2 low-risk probe cocktail
	Opis	SLO	Hybrid Capture 2 low-risk (hc2-LR) je test za dokazovanje 5 klinično najbolj pomembnih nizkorizičnih genotipov HPV: 6, 11, 42, 43, 44. V raziskavi, v katero smo vključili 285 hc2-LR pozitivnih vzorcev, smo z uporabo različnih PCR in genotipizacijo dokazali, da pri tem testu obstaja območje detekcije (siva cona), kjer pogosto prihaja do lažno pozitivnih oz. lažno negativnih rezultatov, in da je v tem primeru potrebno izvesti dodatna testiranja na prisotnost HPV-DNA oz. opredelitev genotipa HPV.
		ANG	The Hybrid Capture 2 low-risk (hc2-LR) is a molecular test for detection of clinically most important LR-HPV genotypes 6, 11, 42, 43, 44. To determine specificity of hc2-LR, a genotyping study of 285 hc2-LR positive samples was done and showed cross-reactivity (CR) with several untargeted HPVs. CR was often clinically beneficial due to detection of untargeted LR genotypes. 8.4% of positive results, usually weak, were due to CR with high-risk genotypes. Introduction of gray zone is recommended.
	Objavljeno v	Poljak M, Kocjan BJ, Kovanda A, Lunar MM, Lepej SZ, Planinić A, Seme K, Vince A. Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2 low-risk probe cocktail. J Clin Microbiol. 2009; 47: 2611-2615. (JCR IF 2008=3.945)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	25779929		

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

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Pregled nedavnih slovenskih raziskav HPV
		ANG	A review of recent Slovenian studies of HPV
	Opis	SLO	Na 4. kongresu slovenskega mikrobiološkega društva z mednarodno udeležbo smo pregledno predstavili naše najnovejše raziskave na področju HPV. Te zajemajo evaluacije različnih komercialno dostopnih testov za dokazovanje okužb z visokorizičnimi genotipi HPV, ugotavljanje vloge HPV pri nastanku različnih tumorjev, raziskave dlačnih mešičkov kot enega od pomembnih endogenih rezervoarjev HPV, razvoj različice PCR v realnem času za dokazovanje HPV-6 in HPV-11, genetsko raznolikost genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-38 in HPV-53 in uporabo HPV-testiranja v rutinski ginekološki praksi.
		ANG	At the 4th congress of the Slovenian Microbiological Society with international participation, a brief review of recent Slovenian studies on different HPV topics was presented, covering evaluation of different commercial tests for detection of high-risk HPV, role of HPV in the etiopathogenesis of different tumors, studies of hair follicles as an important endogenous reservoir of HPV, development of a real-time PCR assay for detection and genotyping of HPV-6 and HPV-11, genomic diversity of HPV-6, HPV-11, HPV-38 and HPV-53 and HPV testing in routine gynecological practice.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	POLJAK, Mario, KOCJAN, Boštjan, SEME, Katja et al. A review of recent Slovenian studies of HPV. V: BARLIČ-MAGANJA, Darja (ur.), RASPOR, Peter (ur.). 4th congress of the Slovenian Microbiological Society with international participation, Portorož, November 2008. Microbiology for today : book of abstracts = zbornik povzetkov. Ljubljana: Slovensko mikrobiološko društvo: = Slovenian Microbiological Society, 2008, str. 37.	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
COBISS.SI-ID	25099737		
2.	Naslov	SLO	Dokazovanje in opredeljevanje humanih virusov papiloma HPV-6 in HPV-11 z uporabo metode FRET-PCR v realnem času
			Detection and differentiation of human papillomavirus genotypes HPV-6 and

		ANG	HPV-11 by FRET-based real-time PCR
Opis		SLO	Verižna reakcija s polimerazo v realnem-času (RT-PCR) velja za zelo hitro in izredno občutljivo metodo za dokazovanje okužb z različnimi mikroorganizmi in bo najverjetneje postala tudi najbolj uporabljana metoda za dokazovanje in genotipizacijo humanih virusov papiloma (HPV). V sklopu projekta smo nadgradili našo originalno metodo RT-PCR za dokazovanje prototipskih in ne-prototipskih različic HPV6, tako da ta omogoča tudi specifično in zelo občutljivo zaznavanje HPV11. HPV6 in HPV11 sta najbolj pomembna povzročitelja benignih tumorjev v anogenitalnem področju in spodnjem respiratornem traktu.
		ANG	Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) is a very fast and sensitive molecular method for the detection of various microorganisms that infect humans. RT-PCR represents the most promising future tool for detection and genotyping of human papillomaviruses (HPV). During the postdoc project we improved our original RT-PCR method for detection and differentiation of prototypic and nonprototypic HPV-6 genomic variants to additionally detect HPV11. HPV6 and HPV11 are the principal etiological agents of benign tumors in the anogenital region and lower respiratory tract.
Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		
Objavljeno v	Kocjan BJ, Seme K, Poljak M. Detection and differentiation of human papillomavirus genotypes HPV-6 and HPV-11 by FRET-based real-time PCR. J Virol Methods. 2008; 153: 245-249. (JCR IF 2008=2.077)		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	25489881		
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>Z</sup>

--



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

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

SLO

Z rezultati projekta smo pomembno prispevali k temeljnemu znanju s področja patogeneze in evolucije podtipskih različic petih v Sloveniji in v svetu klinično zelo pomembnih genotipov humanih virusov papiloma (HPV): HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 in HPV-33. Na osnovi dobljenih rezultatov smo tako zaključili, da obstajajo podtypeske različice genotipov HPV-6 in HPV-11 (t.i. neprototipske različice), ki so značilno povezane z boleznimi, ki jih povzročata okužbi s HPV-6 in HPV-11, to je z genitalnimi (GB) in analnimi bradavicami (AB) ter papilomi grla (PG). S pomočjo filogenetskih analiz smo ugotovili, da je večina podtipskih različic HPV-6 in HPV-11 nastala že pred selitvijo narodov iz Afrike, saj popolnoma enake ali zelo podobne podtypeske različice teh genotipov najdemo na različnih predelih sveta. Nedavno razvito profilaktično štirivalentno cepivo proti okužbi s HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 pomeni izreden napredek medicine v boju proti okužbi in preprečevanju bolezni, ki so posledica okužbe s temi genotipi; cepivo vključuje virusom podobne delce virusnega plaščnega proteina L1 genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18. V podoktorskem projektu smo s pomočjo molekularnih analiz gena L1 140 izolatov HPV-6 (N=77) in HPV-11 (N=63) osamljenih iz GB, AB in PG ugotovili, da obstajajo določene aminokislinske spremembe v proteinu L1 HPV-6 (dokazane pri 16,9% (13/77) analiziranih izolatov HPV-6 iz GB in PG) zaradi katerih bi se lahko zmanjšala učinkovitost tega cepiva proti okužbi s HPV-6 tako v Sloveniji kot tudi v svetu. V drugem delu raziskave, v katero smo vključili 71 naključno izbranih izolatov treh v Sloveniji najpogosteje zastopanih genotipov HPV (HPV-16, N=40; HPV-18, N=20; HPV-33, N=11) pri bolnicah z rakom materničnega vratu (RMV), smo dokazali številne podtypeske različice teh genotipov. Poleg tega smo dokazali, da je bila večina HPV-16 in HPV-18 DNA pozitivnih RMV povzročena z evropskimi različicami teh genotipov, kar je v skladu s predhodno objavljenimi raziskavami o razporeditvi podtipskih različic HPV-16 in HPV-18 pri bolnicah z RMV v različnih evropskih državah. Poleg tega smo dokazali, da je bilo 25 (62,5%) od 40 vključenih HPV-16 pozitivnih RMV posledica okužbe z različico E6 T350G (L83V), ki je po podatkih iz literature povezana s povečanim tveganjem za nastanek RMV. Prav tako smo dokazali, da je bilo 6/11 (54,5%) s HPV-33 povzročenih primerov RMV posledica okužbe z ne-prototipskimi različicami tega genotipa, ki so po podatkih iz literature povezane s povečanim tveganjem za nastanek RMV. Z rezultati naše raziskave potrjujemo predhodne ugotovitve, da so se podtypeske različice visokorizičnih genotipov HPV-16 oz. HPV-18 najverjetneje razvile šele po geografski razporeditvi prednika(ov) današnjega genotipa HPV-16 oz. HPV-18 in njegove kasnejše ko-evolucije z različnimi skupinami narodov in etničnih skupin. Ocenjujemo, da bodo v podoktorskem projektu pridobljena nukleotidna zaporedja genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18 in HPV-33 izrednega pomena za razvoj novih in izboljšavo obstoječih diagnostičnih testov za dokazovanje okužb s HPV. Tako smo na osnovi v tem projektu pridobljenih nukleotidnih zaporedij gena E1 HPV-6 in HPV-11 že razvili unikatno različico PCR-RFLP s katero je možno zanesljivo dokazati in opredeliti HPV-6 in HPV-11, prototipske in ne-prototipske različice HPV-6, kot tudi ostale z benignimi tumorji pogosto povezane HPV-genotipe: HPV-32, HPV-42, HPV-43, HPV-44 in HPV-55. Metoda je izrednega pomena, saj večina komercialno dostopnih genotipizacijskih testov ne omogoča simultane identifikacije vseh 7 genotipov, kot tudi ne prototipskih in neprototipskih različic HPV-6. Prav tako smo na osnovi novih pridobljenih nukleotidnih zaporedij gena E2 HPV-11 izboljšali našo originalno metodo RT-PCR za dokazovanje prototipskih in ne-prototipskih različic HPV-6, ki smo jo nadgradili tako, da omogoča tudi specifično zaznavanje HPV-11.

ANG

Based on the overall results of this research project we have importantly contributed to the basic knowledge about the number, the pathogenicity and the evolution of genomic variants of five in Slovenia as well as in the world clinically important human papillomavirus (HPV) genotypes: HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, and HPV-33. We have shown that in Slovenia nonprototypic genomic variants of HPV-6 and HPV-11 are the main etiological agents of genital (GW) and anal warts (AW) and laryngeal papillomas (LP). In addition, LCR based phylogenetic comparison showed that the majority of Slovenian HPV-6 and HPV-11 isolates were identical to several phylogenetically diverse HPV-6 and HPV-11 genomes identified previously in other parts of the world. Thus, in contrast to HPV-16 and HPV-18, the existence of specific and geographically restricted HPV-6 and HPV-11 genomic variants seems highly unlikely. On the basis of analysis of L1 protein sequence of 140 HPV-6 (N=77) and HPV-11 (N=63) isolates obtained from GW, AW, and LP we conclude that the majority of these tumors could be prevented by use of a quadrivalent prophylactic vaccine against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18. However, specific amino acid alternations of the HPV-6 L1 protein (which serves as a

base for the quadrivalent HPV vaccine in addition to L1 proteins of HPV-11, -16, and -18) that were identified in 16.9% (13/77) of analyzed HPV-6 isolates from GW and LP could theoretically lower the efficiency of this vaccine against infection with HPV-6 in Slovenia as well as on the other parts of the world. In the second part of the project we have investigated genomic diversity of HPV-16, HPV-18 and HPV-33, the three most commonly encountered high-risk HPV genotypes in Slovenian women with cervical cancer (CC). A total of 40 randomly selected isolates of HPV-16, 20 isolates of HPV-18 and 11 isolates of HPV-33 were included in the study. We identified several genomic variants of these HPV genotypes and showed for the first time that the majority of HPV-16 and HPV-18 variants/isolates from Slovenian patients with CC belong to the European branches, what is in line with previous studies performed in several European countries. In addition, European HPV-16 genomic variant E6 T350G (L83V), with presumably higher oncogenic potential, was found in 25/40 (60%) HPV-16 isolates. Similarly, presumably more pathogenic nonprototypic HPV-33 genomic variants were identified in 6/11 (54.4%) HPV-33 isolates. The results of our study confirm previous observations that specific genomic variants of HPV-16 and HPV-18 have increased prevalence in some parts of the world and correlate with the predominant ethnic group of that geographic region. The nucleotide sequence data of HPV genotypes HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, and HPV-33 obtained in this project will be important for the development of new as well as for the improvement of the existing HPV detection and genotyping methods. Thus, on the basis of newly obtained E1 sequences of HPV-6 and HPV-11 we have already developed a unique PCR-RFLP method for the detection and reliable differentiation of HPV-6, HPV-11, HPV-32, HPV-42, HPV-43, HPV-44, and HPV-55, as well as prototypic and non-prototypic HPV-6 genomic variants. This method, which targets 7 with benign tumors (GW, AW, LP, and oral tumors (HPV-32)) most frequently associated low-risk HPV genotypes (the most important are HPV-6 and HPV-11), gives good complementary information to the commercially available HPV genotyping methods and may be of great value for clinical and epidemiological studies of low-risk HPV infections. Similarly, using the newly obtained E2 sequences of HPV-11, we have already improved our original RT-PCR method for detection and differentiation of prototypic and nonprototypic HPV-6 genomic variants to additionally detect HPV11.

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

SLO

Z rezultati naše raziskave smo prispevali ene prvih in hkrati zelo pomembnih informacij o številu, izvoru in povezavi podtipskih različic nekaterih - v Sloveniji klinično zelo pomembnih - genotipov HPV z boleznimi značilnimi za okužbo s temi virusi. Poleg tega smo s prvo podrobno opredelitvijo genotipov HPV v reprezentativni skupini slovenskih žensk z rakom materničnega vratu (RMV) ugotovili, da bi bilo mogoče v Sloveniji z uporabo štirivalentnega profilaktičnega cepiva proti okužbi s HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 preprečiti do 77,1% vseh primerov RMV, ki so posledica okužbe s HPV-16 in HPV-18. Podobno smo s pomočjo molekularnih analiz gena L1 140 izolatov HPV-6 in HPV-11 osamljenih iz genitalnih (GB) in analnih bradavic (AB) ter papilomov grla (PG) ugotovili, da bi bilo mogoče v Sloveniji z uporabo tega cepiva preprečiti tudi večino primerov GB, AB in PG, ki so posledica okužbe s HPV-6 in HPV-11. Značilne aminokislinske spremembe v proteinu L1 HPV-6, ki smo jih dokazali pri 16,9% (13/77) odstotkih analiziranih izolatov HPV-6 iz GB in PG, pa bi teoretično lahko zmanjšale učinkovitost tega cepiva proti okužbi s HPV-6. Rezultati raziskovalnega projekta so neposredno izrednega pomena za nadaljnji razvoj temeljnih molekularnih metod za opredeljevanje podtipске različnosti HPV kot tudi za izboljšanje diagnostike okužb s HPV, predvsem v smislu razvoja novih, zanesljivih, hitrih in klinično uporabnih molekularnih diagnostičnih metod.

ANG

The results of our study provide important national data (and in some cases the first data) regarding the number, the pathogenicity, and the evolution of HPV variants of some of the - in Slovenia - clinically most important HPV genotypes. In addition, by determining the distribution of HPV genotypes among a representative group of Slovenian women with cervical cancer, we estimate that 77.1% of this cancer (caused by HPV-16 and HPV-18) in Slovenia could be prevented by use of a quadrivalent prophylactic vaccine against HPV-6, HPV-11, HPV-16 and HPV-18. Similarly, on the basis of analysis of L1 protein sequence of 140 HPV-6 and HPV-11 isolates obtained from genital and anal warts and laryngeal papillomas we conclude that in Slovenia the majority of these tumors could be also prevented by this vaccine. However, specific amino acid alternations of the HPV-6 L1 protein (which serves as a base for the quadrivalent vaccine in addition to L1 proteins of HPV-11, -16, and -18) that were identified in 16.9% (13/77) of analyzed HPV-6 isolates from genital warts and laryngeal papillomas could theoretically lower the efficiency of a quadrivalent HPV vaccine against infection with HPV-6. The results of this research project will be also important for the future development of basic molecular methods for the determination of HPV genomic variants as well as for the

development of new and improvement of the existing HPV detection and genotyping methods.
--

**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/varovanje 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="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>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

**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>



Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
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:

Boštjan Kocjan	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

20.4.2010

#### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/168

<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 Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

<sup>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

0A-80-C5-C2-D9-4C-07-49-5E-B7-69-A2-23-FE-89-60-AD-27-E2-0A