

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/708

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0043
Naslov programa	Molekularni mehanizmi razvoja in delovanja skeletne mišice
Vodja programa	5329 Ida Eržen
Obseg raziskovalnih ur	25.500
Cenovni razred	D
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Podprogram A

I. Morfološke in histokemične značilnosti skeletnih mišic V okviru te teme smo v sodelovanju s kolegi z Veterinarske fakultete s specifičnimi monoklonskimi protitelesi za različne izooblike MyHC, z elektroforezo (SDS-PAGE) in imunskim blotingom analizirali izražanje izooblik MyHC v skeletnih mišicah večjih sesalcev. Rezultate smo objavili v naslednjih člankih: **Štrbenc et al. (Cells Tissues Organs, 2004)**; **Smerdu et al. (Cells Tissues Organs, 2005)**; **Štrbenc et al. (J Anat, 2006)**. Dokazali smo, da so pri človeku kot tudi v velikih skeletnih mišicah psa izražene le tri izooblike MyHC, t.j. MyHC-1, MyHC-2a in MyHC-2x, domnevno tudi v mišicah rjavega medveda (**Smerdu et al., J Morphol. 2009**). V fetalnih mišicah psa je bila poleg prevladujočih razvojnih izooblik (embrionalne in neonatalne) prisotna še MyHC-1, po rojstvu sta izginevajoči razvojni izooblike nadomestili sprva MyHC-1 in -2a, kasneje pa še -2x. Ugotovili smo, da ima mišica biceps femoris šprinterjev veliko adaptacijsko sposobnost (**Dahmane et al., Med Biol Eng Comput, 2006**).

Ugotovili smo, da je reaktivnost monoklonskih protiteles, specifičnih za izooblike MyHC podgane variabilna ne le med različnimi vrstami, temveč prihaja tudi do razlik v njihovi reaktivnosti pri uporabi na tkivnih rezinah in imunskem blotingu (**Smerdu in Soukup, Eur J Histochem. 2008**). Vpeljali smo neradioaktivno metodo hibridizacije in situ, s katero lahko študiramo izražanje mRNA prepisov za izooblike MyHC pri človeku. Vpeljava te metode je tudi tema diplomske naloge, ki jo študentka izrednega študija dokončuje na Fakulteti za farmacijo. Doc. dr. Vika Smerdu je somentorica. Primerjalna študija ekstraokularnih mišic podgane in človeka je v zaključni fazi (članek v pripravi).

II. Plastičnost skeletne mišice v fizioloških, eksperimentalnih in patoloških pogojih V okviru te teme smo imeli tri bilateralne slovensko-češke projekte. Nosilka prvega je bila doc dr. Vika Smerdu, drugih dveh pa dr. Ida Eržen. Eksperimentalna metoda heterokrone

transplantacije ne vpliva na izražanje izooblik MyHC v kontrolnih mišicah, zato jih lahko uporabimo kot relevantno kontrolo pri oceni vpliva posameznih dejavnikov na transplantiране mišice (**Zacharova et al., Physiol Res, 2005; Soukup et al., Physiol Res, sprejeto v tisk**). Počasna mišica SOL, presajena v hitro mišico EDL in reinervirana z njenim živcem, se lahko pretvori v hitro mišico. Na obseg transformacije pa dodatno vpliva nivo ščitničnih hormonov, saj je bila pretvorba najbolj izrazita pri hipertiroidnem, najmanj pa pri hipotiroidnem statusu. Svoje obveznosti pri tem projektu smo izpolnili in zaključili sodelovanje, pričakujemo pa še objavo končnih rezultatov.

Dosežek drugih dveh projektov je dokončana doktorska disertacija dr. Vite Čebašek, nekaj člankov ter kongresni prispevki (MMC Portorož 2005; S4G Praga, 2006, kjer je bila Ida Eržen član International Advisory Committee, na kongresih International Symposium on Spinal Cord Motor Control v Ljubljani; na Multinacionalnem mikroskopskem kongresu v Pragi 2007 pa je imela vabljen predavanje). Razvili smo fluorescentno tehniko barvanja debelih rezin skeletnih mišic, ki omogoča, da s konfokalnim mikroskopom zajeto serijo slik istega vidnega polja, lahko uporabimo za tridimenzionalno (3D) vizualizacijo in morfometrijo mišičnih vlaken ter kapilar (**Čebašek et al., Eur J Histochem, 2004**). Novo tehniko barvanja smo najprej uporabili za določevanje dolžine kapilar v fiziološko različnih skeletnih mišicah podgane. V počasni mišici soleus (SOL) so bile kapilare na dolžinsko enoto mišičnih vlaken (Lkap/Lm.vlakna) daljše kot v pretežno hitri mišici extensor digitorum longus (EDL), med različnimi tipi vlaken mišice EDL razlik v tem parametru ni bilo. Najmanjša vlakna mišice EDL so imela daljše kapilare (Lkap/Lm.vlakna) v primerjavi z vlakni mišice SOL, čeprav so obojna oksidativna in se razlikujejo le po velikosti. Hkrati so imela vlakna mišice SOL daljše kapilare kot največja vlakna mišice EDL, čeprav so obojna enakih dimenzij vendar imajo različen tip presnove. Tako smo s to študijo ugotovili, da dolžine kapilar ob mišičnem vlaknu ne določa le tip presnove ampak tudi velikost vlakna (**Čebašek et al., Image Anal Stereol, 2005**). Strukturno prilagajanje kapilarne mreže počasne mišice SOL in hitre mišice EDL podgane smo ocenjevali tudi kratek čas po poškodbi živca, ki mišici oživčuje. Kapilarni mreži dveh fiziološko različnih mišic, sta se na poškodbo živca različno odzvali. Dva tedna po poškodbi živca so se kapilare skrajšale (Lkap/Lm.vlakna) le ob mišičnih vlaknih mišice SOL, v hitri mišici EDL pa se dolžina kapilar ni spremenila (**Čebašek et al., Cell Tissue Res, 2006**). V sodelovanju s prof. Ohlendieckom (Department of Biology, National University of Ireland) smo z metodo gelske elektroforeze in imunskega blotinga ugotovili, da se kratek čas po denervaciji, v hitri mišici EDL zmanjša ekspresija hitre izooblike SERCA1Ca²⁺ ATP-aze in hitre izooblike kalsekvestrina (CSQfast) (**Donoghue et al., Int J Mol Med, 2004**). Štiri tedne po poškodbi živca, ko sta se mišici že reinervirali, se je dolžina kapilar (Lkap/Lm.vlakna) prilagodila novim dimenzijam mišičnih vlaken le v počasni mišici SOL, v mišici EDL pa razlike v dolžini kapilar nismo dokazali (**Čebašek et al., Cell Tissue Res, 2007**). Gostoto kapilarne mreže regulira velikost vlakna in ne prevladujoči tip metabolizma

(Janaček et al., J Histochem Cytochem 2009).

Metodo fluorescentnega barvanja debelih rezin skeletnih mišic še izpopolnjujemo, tako da lahko danes, ob obrisih vlaken in kapilar, prikažemo tudi tip presnove v mišičnih vlaknih. Metodo smo tudi modificirali in jo prilagodili antigenskim značilnostim humane skeletne mišice, tako da bomo v prihodnje lahko proučevali tudi spremembe kapilarnega mrežja v bolezensko spremenjenih mišicah človeka

Rezultate raziskav plastičnost satelitnih celic, katero smo analizirali v humanih mišicah in v mišicah poskusnih živali smo objavili v treh člankih (**Primc et al., Basic Appl Myol, 2004; Sajko et al., J Histochem Cytochem, 2004; Schaffer et al., Artif Organs, 2006**).

Ugotovili smo, da je pri miopatiji kritično bolnega največkrat reducirana MyHC-1, možna pa je tudi neselektivna (celokupna) redukcija izooblik težkih verig miozina. Rezultati analize so bili objavljeni kot Prešernova naloga dveh študentov Medicinske fakultete.

III. Epidemiološke študije medeničnoramenske mišične distrofije:

Pri bolnikih z avtosomno recesivno obliko medeničnoramenske mišične distrofije smo določili z imunskim blotingom disferlin, kalpain-3, avtokatalitično aktivnost kalpaina-3 in alfa-sarkoglikan. Ugotovili smo, da so najpogostejše kalpainopatije, sledijo sarkoglikanopatije, disferlinopatije pa so najbolj poredke. O posebnem fenotipu disferlinopatije smo poročali na 11. mednarodnem kongresu živčnomišičnih bolezni v Istanbulu 2006 (**Meznarič-Petruša et al., Neuromuscul Disord, 2006**). Rezultate imunskega blotinga bomo uporabili skupaj s kliničnimi podatki in podatki o mutacijah v ustreznih genih za opis kliničnih in molekularno-genetskih značilnosti teh bolnikov ter za epidemiološke podatke, ki za te, nedavno odkrite bolezni, za Slovenijo niso poznani. Klinične podatke smo zbrali v sodelovanju z Inštitutom za klinično nevrofiziologijo v Ljubljani in podatke o mutacijah v ustreznih genih v sodelovanju z Univerzo v Padovi in Univerzo v Neaplju

Reference (člani programske skupine so označeni v krepkem tisku):

1. Čebašek V, Kubinova L, Janaček J, Ribarič S, **Eržen I** (2007) Cell Tissue Res; 330(2):279-

289.

2. Čebašek V, Kubinova L, Ribarič S, Eržen I (2004) *Europ J Histochem*; 48(2):151-157.
3. Čebašek V, Kubinova L, Ribarič S, Eržen I (2005) *Image Anal Stereol*; 24(1):51-58.
4. Čebašek V, Radochova B, Ribarič S, Kubinova L, Eržen I (2006) *Cell Tissue Res*; 323:305-312.
5. Dahmane R, Djordjević S, Smerdu V (2006) *Med Biol Eng Comput*; 44(11):999-1006.
6. Donoghue P, Ribarič S, Moran BD, Čebašek V, Eržen I, Ohlendieck K (2004) *Int J Mol Med*; 13:767-772.
7. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, Trevisan CP, Meznarič-Petruša M, Angelini C (2003) *Am J Pathol*; 163(5):1929-1936.
8. Janáček J, Čebašek V, Kubinová L, Ribarič S, Eržen I (2009) *J Histochem Cytochem* DOI: 10.1369/jhc.2008.953018/.
9. Palmieri L, Alberio S, Pisano I, Lodi T, Meznarič-Petruša M, Zidar J, Santoro A (2005) *Hum Mol Genet*; 14(20):3079-3088.
10. Rudež M, Carlson BM, Sajko Š, Kubinova L, Wernig A, Eržen I (2004) *Basic Appl Myol*; 14(3):155-159.
11. Ryan M, Butler-Browne G, Eržen I, Mouly V, Thornell L-E, Wernig A, Ohlendieck K (2003) *Int J Mol Med*; 11:425-434.
12. Sajko Š, Kubinova L, Cvetko E, Kreft M, Wernig A, Eržen I (2004) *J Histochem Cytochem*; 52(2):179-185.
13. Schäfer R, Eržen I, Wernig A (2006) *Artif Organs*; 30(3):130-140.
14. Smerdu V, Čehovin T, Štrbenc M, Fazarinc G (2009) *J Morphol.*; 270:154-61.
15. Smerdu V, Soukup T. (2008). *Eur J Histochem.*; 52:179-90
16. Smerdu V, Štrbenc M, Meznarič-Petruša M, Fazarinc G (2005) *Cells Tissues Organs*; 180(2):106-116.
17. Štrbenc M, Smerdu V, Pogačnik A, Fazarinc G (2006) *J Anat*; 209(2):149-163.
18. Štrbenc M, Smerdu V, Županc M, Tozon N, Fazarinc G (2004) *Cells Tissues Organs*; 176(4):178-186.
19. Zacharova G, Vadaszova A, Smerdu V, Asmussen G, Soukup T (2005) *Physiol Res*; 54(6):691-696.

Podprogram B (bibliografski podatki navedenih publikacij so navedeni na koncu besedila. Samo članki v revijah, ki jih indeksira SCI so omenjeni na tem mestu)

I. Molekularni mehanizmi, ki uravnavajo sinaptogenezo in delovanje živčnomišičnega stika (ŽMS):

V okviru raziskav, v katerih smo preučevali mehanizme, ki uravnavajo sinaptogenezo in delovanje ŽMS v človeški mišici, smo v skladu s programom ugotavljali vlogo oziroma prispevek obeh najpomembnejših celičnih komponent (motonevrona in mišične cevčice) v tem procesu. S pomočjo hibridizacije *in situ* smo pokazali, da v zgodnjih fazah razvoja ŽMS, ekspresija živčnega dejavnika agrina v motonevronih časovno sovпада z ekspresijo AChE v teh celicah. Ta ugotovitev podpira možnost, da so mehanizmi, ki uravnavajo ekspresijo in usmerjanje teh dveh beljakovin, ki se obe vežeta na sinaptično bazalno lamino v ŽMS, enaki. Ta ugotovitev se ujema z rezultati naše druge študije na modelu človeške mišice, oživčene *in vitro*, ki kažejo, da v teh fazah razvoja ŽMS del AChE v ŽMS prispeva motonevron (Jevšek et al., *Eur J Neurosci*, 2004). BuChE se v hrbtnjači izraža v istih celicah kot AChE, kar kaže na njeno že predlagano vlogo »nadomestnega« encima v primeru okvare AChE (Miš, *Hum Exp Toxicol*, 2005). Rezultati naših študij tudi kažejo, da je v omenjenem modelu prav pojav bazalne lamine v sinaptični reži mejnik, ko - pod vplivom agrina - ŽMS iz enostavne nezrele oblike prične prehajati v zrelo, bolj diferencirano obliko (Grubič et al.; **Cholinergic Mechanisms: Function and Dysfunction**, ur.: Silman I, Soreq H, Anglister L, Michaelson DM, Fisher A; Taylor & Francis Group, London, 2004; 113-118; Miš et al., **Chem-Biol Interact**, 2005). Pokazali smo tudi, da je diferenciacija postsinaptične membrane ŽMS človeške mišice bolj odvisna od oživčenja kot je to pri glodalški mišici (Gajšek et al., **Chem-Biol Interact**, 2008).

V sodelovanju člana skupine M. Jevška s skupino Stevena J. Burdena iz New York University, je bila s pomočjo Affimetrix mikročipov tudi najdena prej še neznan sinaptično - specifična beljakovina CD24, za katero je bilo s poskusi na miših z izbitim genom ugotovljeno, da je potrebna za normalno diferenciacijo presinaptičnega končiča motonevrona v procesu nastajanja ŽMS (Jevšek et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006).

V tem sodelovanju so bile pojasnjene še nekateri do zdaj neznani mehanizmi delovanja agrina (Ruggiu et al., *Proc Natl. Acad. Sci USA*, 2009)

Raziskave vloge agrina na človeški mišici smo nadaljevali tudi v sodelovanju s skupino Fabia Ruzzierja iz Trsta. Na našem *in vitro* modelu človeške mišice smo ugotovili, da ima poleg že

znanih, agrin tudi druge vloge in da je udeležen tudi v procesu razvoja mehanizmov, ki povezujejo nastanek akcijskega potenciala s kontrakcijo m. vlakna (»excitation-contraction coupling«) (**Bandi et al., Am J Physiol Cell Physiol, 2008**)

kot tudi pri razvoju membranske vzdražnosti (**Jurdana et al., Cell Mol Neurobiol 2009**). V okviru raziskav povezanosti med molekularno strukturo in funkcijo AChE, je član skupine dr. M. Goličnik sodeloval v študiji na AChE *Drosophila melanogaster* (**Stojan et al., BBA, 2004**). Del našega dela je bil, v skladu s programom, usmerjen tudi k uvedbi tehnik »utišanja genov«, s katerimi bi lahko proučevali pomen beljakovinskih molekul, ki se sintetizirajo v motonevronu in sodelujejo pri nastajanju ŽMS. V prvi fazi smo se od teh molekul omejili na AChE. Ekspresijo AChE smo z metodo siRNA utišali v kulturi človeških mononuklearnih mioblastov, kar nam je omogočilo oceniti časovno odvisnost med ekspresijo AChE na ravni mRNA in zrelega encima (**Miš et al., J Mol Neurosci, 2006**). Zaradi celične homogenosti so bili mioblasti primernejši model za uvajanje tehnike siRNA kot hrbtenjača, kjer se AChE prav tako izraža. Rezultati tega dela programa so bili objavljeni kot poglavje v knjigi "Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents", ki je izšla pri založbi Elsevier. Trenutno uvajamo tudi tehniko trajnega utišanja genov, ki bo za izvajanje bodočega programa primernejša od sedanje. Pri nadaljnjem razvijanju in uporabi te tehnike nam bo v veliko pomoč nova aparatura za »real-time PCR«, ki smo jo nabavili iz sredstev programa.

II. Molekularni mehanizmi akutnih miopatičnih sprememb, ki spremljajo nekatera kritična stanja, kot je npr. septični šok:

Tudi v tem delu smo izpolnili zastavljeni program. Ugotovili smo, da visoka koncentracija glukokortikoidov, ki jo srečamo v krvi kritično bolnih, zavre prek TNF-a in LPS sproženo izločanje IL-6, kar bi lahko pripeljalo do upočasnjene regeneracije mišične mase. IL-6 namreč avto- in parakrino pospešuje proliferacijo mioblastov, kar je bistven proces pri ustvarjanju nove mišične mase med regeneracijo, ki se sproži v kritičnih stanjih. V prid tej razlagi govori ugotovitev, da je prek TNF-a in LPS sproženo izločanje IL-6 močnejše izraženo pri mononuklearnih mioblastih, ki so še zmožni delitve, kot pa pri mišičnih cevčicah, ki se ne delijo več (**Prelovšek et al., Am J Physiol: Regul Integr Comp Physiol, 2006**). Opisane raziskave je, v sodelovanju z skupino prof. Marka Febbraia iz Melbourne, mlada raziskovalka Oja Prelovšek nadaljevala in preučevala znotrajcelične mehanizme proteinske sinteze v skeletnem mišičju. Ugotovila je, da bi »Forkhead-O1 transcription factor (FOXO1)« lahko bil pomembna terapevtska tarča v bolezenskih stanjih, kjer je prizadet mišični anabolizem (**Southgate et al., J Biol Chem., 2007**).

III. Molekularni mehanizmi, ki so odgovorni za inzulinsko rezistenco v skeletnem mišičnem vlaknu:

Tudi v tem delu smo izpolnili zastavljeni program. V sodelovanju s skupino prof. R. Zorca smo ugotovili, da oživčenje človeških mišičnih cevčic ne le pospeši njihovo diferenciacijo ampak tudi ojača odgovor mišičnega vlakna na inzulin v smislu pospešene eksocitoze in torej premeščanja GLUT4 na površino vlakna. Prednost uporabljenega pristopa, ki je bil tokrat prvič opisan, je v možnosti kontinuiranega spremljanja učinkov inzulina na eksocitozo v humanem mišičnem vlaknu (**Chowdhury et al., Pflügers Arch - Eur J Physiol, 2005**). Mlada raziskovalka Oja Prelovšek je, v sodelovanju s skupino prof. Marka Febbraia iz Melbourne, te raziskave nadaljevala na ravni znotrajceličnih mehanizmov in ugotovila, da premeščanje GLUT4 na površino in privzem glukoze v mišične cevčice pospeši tudi IL-6 (**Carey et al., Diabetes, 2006**).

IV. Raziskave, ki niso zajete v I. - III.

Da bi čim boljše izrabili naše metode in znanje, smo v času trajanja programa, poleg načrtovanih, izvedli tudi raziskave, ki jih ob predložitvi programa nismo mogli predvideti. Te raziskave so bile večinoma financirane iz drugih virov in predstavljajo dodatek k našim dosežkom in ne zamenjavo s tistimi raziskavami, ki so bile predvidene v programu 2004-08 in ki so bile v celoti izpeljane. Med temi velja posebej omeniti:

- sodelovanje člana programske skupine dr. Marka Goličnika s skupinami iz univerz Cambridge in Sheffield. S svojim znanjem na področju encimske kinetike je pripomogel k raziskavi, ki se je ukvarjala z nalogo ugotoviti ali se lahko skupina MgF₃, ki jo je težko opazovati v raztopini, tvori v encimskem aktivnem mestu in izosterično posnema PO₃ (**Baxter et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2006**).

- raziskave, ki jih je član programske skupine dr. Janez Breclj z Ortopedske klinike KC opravil

na področju raziskav patofizioloških mehanizmov motenj v kosti. **(Drobnič et al., Folia Biol Praha, 2005; Brecelj et al., Nucl Med Commun, 2007; Brecelj in Suhodolčan, J Pediatr Orthop B, 2007; Brecelj et al., Haemophilia, 2008)**

Reference (člani programske skupine so označeni v krepkem tisku):

- 1) Bandi E, Jevšek M, Marš T, Jurdana M, Formaggio E, Sciancalepore M, Fumagalli G, Grubič Z, Ruzzier F, Lorenzon P (2008) *Am J Physiol, Cell Physiol*; 294(1):C66-C73.
- 2) Baxter NJ, Goličnik M (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; 103(40):14732-14737.
- 3) **Breclj J, Bole V, Benedik-Dolničar M, Grmek M (2008) *Haemophilia*; Feb 2; [Epub ahead of print].**
- 4) **Breclj J, Stopar T, Jevšek M, Bole V, Drobnič M (2007) *Nucl Med Commun*; 28(9):704-710.**
- 5) **Breclj J, Suhodolčan L (2007) *J Pediatr Orthop B*; 16(5):367-72.**
- 6) Carey AL, Steinberg GR, Macaulay LS, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, **Prelovšek O** (2006) *Diabetes (N. Y. N. Y.)*; 55(10):2688-2697.
- 7) Chowdhury Haque H, Jevšek M, Kreft M, Marš T, Zorec R, Grubič Z (2005) *Pflügers Arch*; 2:131-135.
- 8) Drobnič M, Marš T, Alibegović A, Bole V, Balažic J, Grubič Z, Breclj J (2005) *Folia Biol*; 51:103-108.
- 9) Gajsek N, Jevšek M, Mars T, Miš K, Pirkmajer S, Breclj J, and Grubič Z. (2008) Synaptogenetic mechanisms controlling postsynaptic differentiation of the neuromuscular junction are nerve-dependent in human and nerve-independent in mouse C2C12 muscle cultures. *Chem-Biol Interact* 175: 50–57.
- 10) Grubič Z, Miš K, Jevšek M, Brank M, King M, Miranda AF, Breclj J, Marš T. V: Silman I (ur.), Soreq H (ur.), Anglister L (ur.), Michaelson D (ur.), Fisher A (ur.). *Cholinergic mechanisms : function and dysfunction*. London: Martin Dunitz (2004) 113-118.
- 11) Jevšek M, Jaworski A, Polo-Parada L, Kim N, Fan J, Landmesser, Lynn T, Burden SJ (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; 103(16):6374-6379.
- 12) Jevšek M, Marš T, Miš K, Grubič Z (2004) *Eur. j. neurosci.*; 20(11):2865-2871.
- 13) **Jurdana M, Fumagalli G, Grubič Z, Lorenzon P, Mars T, and Sciancalepore M. (2009) Neural agrin changes the electrical properties of developing human skeletal muscle cells. *Cell Mol Neurobiol* 2009 Feb;29(1):123-31.**
- 14) Marš, T, Miš K, Pirkmajer S and Grubič, Z. The effects of Organophosphates in the early stages of human muscle regeneration. In: RC Gupta, ed., "Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents" ; Elsevier; Amsterdam, Boston, 2009; 683-690.
- 15) Miš K (2005) *Hum Exp Toxicol*, 24(10):543-545.
- 16) Miš K, Marš T, Jevšek M, Strašek H, Goličnik M, Breclj J, Komel R, King MP, Miranda AF, Grubič Z (2005) *Chem.-biol. interact.*; 157/158:29-35.
- 17) Miš K, Marš T, Goličnik M, Jevšek M, Grubič Z (2006). *J Mol Neurosci*; 30(1-2):31-2.
- 18) Prelovšek O, Marš T, Jevšek M, Podbregar M, Grubič Z (2006) *Am J Physiol*; 291(6):R1651-R1656.
- 19) Ruggiu M, Herbst R, Kim N, Jevšek M, Fak JJ, Mann MA, Fischbach G, Burden SJ, Damell RB. Rescuing Z⁺ agrin splicing in Nova null mice restores synapse formation and unmasks a physiologic defect in motor neuron firing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106(9):3513-8.
- 20) Southgate RJ, Neill B, Prelovšek O, El-Osta A, Kamei Y, Miura S, Ozaki O, McLoughlin T, Zhang W, Unterman TG (2007) *J Biol Chem*; 282(29):21176-21186.
- 20) Stojan J, Goličnik M, Fournier D (2004) *Biochimica et biophysica acta, Proteins and proteomics*; 1703:53-61.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Zastavljene raziskovalne cilje smo v celoti realizirali.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Poškodba živca različno prizadene kapilarno oskrbo hitre in počasne mišice
		ANG	Nerve injury affects the capillary supply in rat slow and fast muscles differently.
		SLO	V mišicah soleus (SOL) in extensor digitorum longus (EDL) podgane smo preučevali, kako se kapilarna mreža prilagaja akutni denervaciji in kratkotrajni reinervaciji. V EDL potekajo kapilare vzporedno z osjo mišičnih vlaken, v SOL pa se od nje odklanjajo in tvorijo prečne mostičke. Po

	Opis		denervaciji se dolžina kapilar ob mišičnih vlaknih (Lkap/Lvlakno) v SOL značilno skrajša, v EDL pa ostane nespremenjena, kljub temu, da v obeh mišicah vlakna močno atrofirajo. Po reinervaciji je v SOL dolžina kapilar (Lkap/Lvlakno) enaka kot v kontroli.
		ANG	The capillary network was studied in the rat soleus (SOL) and extensor digitorum longus (EDL) muscles after acute denervation and short lasting denervation. In EDL, the capillary course was parallel to the fibre axes, while in SOL it deviated from it, forming cross-connections among neighbouring capillaries. The length of capillaries adjacent to each individual muscle fibre (Lcap/Lfib) was clearly reduced in the SOL, while in the EDL it remained unchanged, although the muscle fibres significantly atrophied in both muscle types. When the SOL was reinnervated, Lcap/Lfib was completely restored.
	Objavljeno v	ČEBAŠEK V, RADOCHOVÁ B, RIBARIČ S, KUBÍNOVÁ L, ERŽEN I. Nerve injury affects the capillary supply in rat slow and fast muscles differently. Cell Tissue Res, 2006, 323, 305-312., JCR IF: 2.58	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	20444889	
2.	Naslov	SLO	Prilagoditev mišice in kapilar kratkotrajni denervaciji in reinervaciji
		ANG	Adaptation of muscle fibre types and capillary network to acute denervation and shortlasting reinnervation
	Opis	SLO	Spremembe v gostoti kapilarne mreže po akutni denervaciji in kratkotrajni reinervaciji so lahko odsev transformacij tipov mišičnih vlaken. V mišici extensor digitorum longus podgane smo ocenjevali premer mišičnih vlaken, dolžino kapilar ob vlaknih na površino vlakna (Lkap/Svlakno) in na prostornino vlakna (Lkap/Vvlakno) ter določali delež vlaken, ki so izražala določene izooblike težkih verig miozina in delež oksidativnih vlaken. Povečane vrednosti Lkap/Svlakno in Lkap/Vvlakno v denerviranih in reinerviranih mišicah odražajo spremembe v premerih vlaken, ne pa transformacij.
		ANG	Changes in the capillary network could reflect fibre type transformation provoked by acute denervation and short lasting denervation. We measured muscle fibre diameter, the length of capillaries per fibre surface area (Lcap/Sfib) and per fibre volume (Lcap/Vfib) in the rat extensor digitorum longus muscle and estimated the share of fibres expressing different myosin heavy chain isoforms and the share of the oxidative fibres. Higher values of Lcap/Sfib and Lcap/Vfib in denervated and reinnervated muscles reflected adaptation in fibre diameter and not transformation of fibre types.
	Objavljeno v	ČEBAŠEK V, KUBÍNOVÁ L, JANÁČEK J, RIBARIČ S, ERŽEN I. Adaptation of muscle fibre types and capillary network to acute denervation and shortlasting reinnervation. Cell Tissue Res, 2007, 330, 279-289. JCR IF: 2.613	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	23624921		
3.	Naslov	SLO	Visoka koncentracija deksametazona prepreči stimulatorni učinek TNF-alfa in LPS na izločanje IL-6 iz predhodnikov regeneracije človeške mišice.
		ANG	High dexamethasone concentration prevents stimulatory effects of TNF-alpha and LPS on IL-6 secretion from the precursors of human muscle regeneration
	Opis	SLO	Rezultati študije so pokazali, da bi lahko trajno mišično okvaro pri miopatiji kritično bolnih vsaj deloma pripisali zaviralnemu učinku glukokortikoidov na izločanje IL-6, ki prispeva k regeneraciji mišice prek pospeševanja proliferacije enojedrnih mioblastov.
		ANG	Persistent muscle weakness observed in patients diagnosed for critical illness myopathy could be at least partly a results of inhibitory effects of glucocorticoids on IL-6 secretion, which contributes to muscle regeneration at the level of mononuclear myoblast proliferation.
	Objavljeno v	Prelovšek Oja, Marš Tomaž, Jevšek Marko, Podbregar, Matej, Grubič, Zoran: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 Dec;291(6):R1651-6.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	22260185		
4.	Naslov	SLO	CD24 se izraža v sinaptičnih jedrih in uravnava sinaptični prenos.
		ANG	CD24 is expressed by myofiber synaptic nuclei and regulates synaptic

		transmission
Opis	SLO	Sodelavec v programski skupini Dr. Marko Jevšek je v sodelovanju s skupino SJ Burdena z New York University z uporabo Affimetrix mikročipov in miši z izbitim genom odkril do takrat še neznano sinaptično – specifično beljakovino CD24, za katero je bilo ugotovljeno, da je potrebna za normalno diferenciacijo presinaptičnega končiča motonevrona v procesu nastajanja živčnomišičnega stika.
	ANG	In collaboration with the group of SJ Burden from the New York University, Dr. Marko Jevsek discovered up to then unknown synaptic-specific protein CD24 which appeared to be important for the normal differentiation of the presynaptic part of the motor neuron in the process of neuromuscular junction formation.
Objavljeno v	Jevšek Marko, Jaworski Alexander, Polo-Parada Luis, Kim Natalie, Fan Jihua, Landmesser Lynn T., Burden Steven J: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2006, vol. 103, no. 16, 6374-6379.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2271551	
5. Naslov	SLO	Postsinaptična diferenciacija ŽMS v kulturi je pri mišji celični liniji C2C12 neodvisna, pri človeški mišici pa odvisna od oživčenja.
	ANG	Postsynaptic differentiation of the NMJ is innervation -independent in mouse C2C12 muscle cultures and innervation-dependent in human muscle cultures.
Opis	SLO	Študija je pokazala, da za razliko od mišičnih cevčic, ki se razvijejo v pogosto uporabljenem poskusnem modelu celične linije C2C12, človeške mišične cevčice, za svojo postsinaptično diferenciacijo potrebujejo oživčenje. To kaže, da obstajajo na ravni razvoja skeletne mišice pomembne razlike med človekom in glodalskimi vrstami, ki jih je treba upoštevati pri prenašanju rezultatov z glodalskih mišic na človeka
	ANG	It was demonstrated that aneural myotubes developed in the widely used experimental model of the C2C12 mouse muscle cell line reach high level of postsynaptic differentiation, which could never be observed in human myotubes unless they are innervated. It means that significant differences exist between humans and rodent species at the level of muscle development, which should not be neglected when results obtained on rodents are extrapolated to humans
Objavljeno v	Gajšek N, Jevšek M, Marš T, Miš K, Pirkmajer S, Breclj J in Grubič Z.: Chem-Biol Interact , 2008, vol. 175: 50-57.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	25481945	

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	SLO Evrobiobanka - Evropska mreža biobank humane DNK-a, celičnih in tkivnih zbirk redkih bolezni
		ANG EuroBioBank - Network of biobanks in Europe providing human DNA, cell and tissue samples of rare diseases.
Opis	SLO	Z vzpostavitvijo kritične mase zbirk redkih bolezni in spodbujanjem izmenjave bioloških vzorcev, mreža Evrobiobanka pomaga pri pospeševanju napredka v raziskavah redkih bolezni.
	ANG	By creating a critical mass of rare disease collections and facilitating the exchange of biological material, the EuroBioBank network helps accelerate research progress on rare diseases
Šifra	F.15 Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
Objavljeno v	http://www.eurobiobank.org	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
COBISS.SI-ID	22840793	
2.	Naslov	SLO Uredništvo mednarodne revije
		ANG Editorial board of an international magazine

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

	Opis	SLO	Znan. sv. dr. Ida Eržen je od l. 2000 glavna in odgovorna urednica mednarodne revije Image Analysis & Stereology , ki je hkrati uradna revija Mednarodnega stereološkega društva- International Stereological Society. Revija je interdisciplinarna, ima svojo spletno stran, s katere so bili v l. 2007 članki kopirani 25000 krat. Revija je vključena v nekaj najpomembnejših svetovnih podatkovnih baz (INSPEC, METADEX, Mathematical Reviews, MathSci NET, SCOPUS
		ANG	Since 2000 Ida Eržen holds the position of the Editor-in-Chief of the international journal "Image Analysis & Stereology" which is the official journal of the International Stereological Society. The journal is interdisciplinary; in 2007 the number of downloads from its homepage was 25 000. The journal is indexed by some most important databases i.e. INSPEC, METADEX, Mathematical Reviews, MathSci NET, and SCOPUS.
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije	
	Objavljeno v	ISSN 1580-3139, EISSN 1854-5165	
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
	COBISS.SI-ID	106479104	
3.	Naslov	SLO	Članstvo in delovanje v mednarodnih odborih
		ANG	Membership in the international committees
	Opis	SLO	Prof. Grubič Zoran je zastopnik Slovenije v COST Domain Committee on Biomedicine and Molecular Biosciences pri Evropski skupnosti. Bil je tudi recenzent na različnih razpisih v FP6 in FP7. Doc. Dr. Tomaž Marš je koordinator programa Erasmus na Medicinski fakulteti UL.
		ANG	Prof. Grubic is delegate of Slovenia in the COST Domain Committee on Biomedicine and Molecular Biosciences at the European Union. He was also a reviewer at the various calls of FP6 and FP7. Doc. Marš is a coordinator of the Erasmus program at the Medical Faculty of Ljubljana University.
	Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih	
	Objavljeno v	spletne strani Mvzt	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo		
COBISS.SI-ID	0		
4.	Naslov	SLO	Mentorstvo doktorandom
		ANG	Mentorship of the PhD students
	Opis	SLO	Prof. Grubič Zoran je bil mentor pri treh doktoratih MR, ki so se zaključili v obdobju 2004 - 2008 (Katarina Miš - 2004; Marko Jevšek - 2005; Oja Prelovšek - 2008). Trenutno je mentor eni MR (Katarina Pegan) in še dvema doktorandoma (Helena Strašek in Vid Zgonc). Doc. Tomaž Marš je mentor pri doktoratu MR Sergeja Pirkmajerja.
		ANG	In the period of 2004 - 2008 prof. Grubic supervised preparation and defense of the Ph. D. theses of three junior investigators (Katarina Miš - 2004; Marko Jevšek - 2005; Oja Prelovšek - 2008). Currently he is supervising preparation of the Ph. D. thesis of one junior investigator (Katarina Pegan). Doc. Marš is supervising preparation of the Ph. D. thesis of one junior investigator (Sergej Pirkmajer)
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	Zapisnik seje senata Univerze v Ljubljani	
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo		
COBISS.SI-ID	0		
5.	Naslov	SLO	Pedagoško delo.
		ANG	Teaching
	Opis	SLO	Doc. Erika Cvetko je soavtorica 5 učbenikov in avtorica geselskih člankov v Slovenskem medicinskem slovarju. Prof. Grubič Zoran je avtor 5 poglavij v učbenikih, doc. Tomaž Marš pa avtor in soavtor 4 učbenikov in poglavij v učbenikih. Našteti raziskovalci v programu izvajajo vse oblike pouka za študente medicine, dentalne medicine, visoke šole za zdravstvo, farmacije in biokemije v vrsti obveznih in izbirnih predmetov in to tako na dodiplomski kot tudi na podiplomski ravni. Sodelujejo tudi pri podiplomskem študiju

		"Neuroznanost" Univerze v Zagrebu.
	ANG	Dr. Erika Cvetko is a coauthor of 5 textbooks and author of the subject papers of the Slovenian Medical Dictionary. Dr. Zoran Grubič is author of 5 chapters in the textbooks, Dr. Marš is author and coauthor of 4 textbooks and chapters in textbooks. The members of the program listed above participate as lecturers, mentors, and examiners in the university courses of medical, dental, pharmacy, nursery and biochemistry students at both graduate and postgraduate studies. They also participate in the postgraduate course "Neuroscience" at the Zagreb University.
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	spletna stran Medicinske fakultete	
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
COBISS.SI-ID	0	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Velika večina današnjih medicinskih raziskav je usmerjena v ugotavljanje in preučevanje molekularnih mehanizmov, ki v normalnih in patoloških pogojih uravnavajo funkcijo človeškega organizma. Prav ta usmeritev je pripeljala do novih odkritij, ki so omogočila razvoj novih diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ki so v rabi v sodobni medicini. in bo zagotovo v veljavi tudi v prihodnje. Kot je razvidno iz naših objav v mednarodnem prostoru je naša programska skupina sledila tej usmeritvi na področju raziskav skeletne mišice in tako prispevala nova znanja k poznavanju zgradbe, funkcije, razvoja in plastičnosti skeletne mišice v normalnih in izbranih bolezenskih razmerah.

ANG

Understanding at the molecular level the mechanisms underlying functioning of the human organism in normal and pathologic conditions is one of the major research challenges in modern medicine. This orientation has provided the rational basis for approaches and techniques that have significantly improved diagnosis and treatment of various diseases. As evident from our publications we followed this orientation and contributed new knowledge on the morphology, functioning, development, differentiation and plasticity of the skeletal muscle in the normal and selected diseased states

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Za razvoj Slovenije so naše raziskave pomembne, ker:

- vključujejo Slovenijo v mednarodne tokove na področju nevrobioloških raziskav: s tem ko posveča veliko pozornost sodelovanju z vrhunskimi laboratoriji v svetu (glej bibliografijo sodelavcev skupine) in objavljanju rezultatov v uglednih mednarodnih revijah naša skupina spodbuja vključevanje slovenske biomedicinske znanosti v mednarodne znanstvene tokove.
- pomenijo dejavnost, ob kateri se vzgajajo vrhunski kadri: pri izvajanju programa sodelujejo mladi raziskovalci ter drugi podiplomski kot tudi dodiplomski študenti medicinskih, farmacevtskih in bioloških strok. K temu velja dodati še sodelovanje raziskovalcev v pedagoških procesih tako na dodiplomski kot tudi na postdiplomski ravni
- pomenijo prispevek na ravni vpeljave in razvoja modernih metod in njihove vpeljave v diagnostiko živčno-mišičnih bolezni in torej v klinično prakso.

ANG

Our research contributed to the development of Slovenia in the following ways:

- it contributed to the recognition of Slovenia at the international level.in the field of neurobiological research This has been achieved by establishing contacts with the top laboratories in the world and by publishing our results in the peer reviewed international journals (see bibliography of the researchers of the group).
- by participating in teaching and training of students at the highest levels of Slovenian

education system: researches of the group participated in courses for graduate, postgraduate and Ph. D. students of medicine, pharmacy and other biological fields. Many of them were directly included in our research .
 - by introducing and developing new approaches and techniques; some of them were applied in the clinical practice in the diagnostics of neuromuscular diseases.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	1	
- doktorati	4	4
- specializacije		
Skupaj:	5	4

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	2		
- gospodarstvo			
- javna uprava			
- drugo	3		
Skupaj:	5	0	0

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Image Analysis & Stereology-ISSN 1580-3139, EISSN 1854-5165.; COBISS.SI-ID 106479104) Ida Eržen, glavna in odgovorna urednica	93
2.	Zobozdravstveni vestnik ISSN 0044-4928, UDK 616.31 (05) (497.12) COBISS:SI - ID 5314306. Erika Cvetko, glavna in odgovorna urednica	112
3.	EUROBIOBANK-COBISS-ID 22840793. Marija Meznarič-Petruša	207
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	7
Skupaj:	7

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

- Dr. Vika Smerdu je bila nosilka bilateralnega slovensko - češkega projekta: Vpliv intrinzičnih in ekstrinzičnih dejavnikov na izražanje nekaterih miofibrilarnih in Ca-transportirajočih proteinov v skeletni in srčni mišici podgane. Financiranje za l. 2004 in 2005.

- Znanstv. sv. dr. Ida Eržen je bila nosilka bilateralnega slovensko - češkega projekta : Preoblikovanje kapilarne mreže skeletne mišice po akutni denervaciji in kratkotrajni reinervaciji - financiranje za l. 2005 in 2006.

- Znanstv. sv. dr. Ida Eržen je nosilka bilateralnega slovensko - češkega projekta : Transformacije tipov mišičnih vlaken in preoblikovanje kapilarne mreže v zdravi in patološko spremenjeni mišici - financiranje za l. 2007 in 2008.

- Doc. dr. Marija Meznarič-Petruša sodeluje v projektu Eurobiobank (European Network of DNA, Cell and Tissue Banks For Rare Diseases); Številka pogodbe: QLRI-CT-2002-02769

- Na področju medeničnoramenskih mišičnih distrofij Inštitut sodeluje z Univerzo v Padovi, Centrom za epidemiologijo in prevencijo živčnomišičnih bolezni, na področju mitohondrijskih bolezni pa z Inštitutom Carlo Besta v Milanu.

- Od leta 2007 je mreža Eurobiobank (www.eurobiobank.org), katere član je tudi Inštitut za anatomijo, partner mreže TREAT-neuromuscular network (www.treat-nmd.eu). Ida Eržen sodeluje s podjetjem ViDiTo, Košice, Slovaška, pri razvoju in promociji sistema za analizo sliko.

- Dr. Ida Eržen je septembra 2007 vodila v Ljubljani mednarodni tečaj iz stereologije.

- Doc. dr. Tomaž Marš je nosilec bilateralnega slovensko-hrvaškega projekta: Ekspresija in aktivnost holinesteraz v živčnomišičnem stiku v razmerah zastrupitve z organosfosfati - financiranje za leto 2007 in 2008. Št.pogodbe: 1000-07-380004 (šifra proj. BI-HR/07-08-020).

- Član programske skupine Tomaž Marš je vodja ene od Working groups v evropskem mednarodnem projektu (vanj je vključenih 18 evropskih raziskovalnih ustanov) 'Muscle in Ageing-MIA' , ki je bil prijavljen na razpis FP7 v l. 2007. V marcu l. 2008 je bil v podobni sestavi na razpisu COST prijavljen projekt "Networking of European Researchers on Sarcopenia".

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

Grubič Zoran je bil v letih 2004 - 2006 vodja podprojekta in namestnik vodje projekta akademika, prof. dr. Jožeta Trontlja pri CRP (MORS) z naslovom "Živčni bojni strupi" (šifra projekta M3-0039).

Grubič Zoran je od l. 2006 dalje vodja podprojekta in namestnik vodje projekta akademika, prof. dr. Jožeta Trontlja pri CRP (MORS) z naslovom "Vpliv bojnih strupov na ljudi in okolje ter medicinski in okoljevarstveni ukrepi" (šifra projekta M3-0142). Projekt se zaključuje 31. maja 2008.

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Grubič Zoran je (bil):

- 2004-2005: predsednik Znanstvenega sveta za medicinske vede in član Nacionalnega znanstvenoziskovalnega sveta (NZRS)
- 2000 - 2006: član Habilitacijske komisije Univerze v Ljubljani
- 1998 - zdaj: član Habilitacijske komisije MF v Ljubljani

- 2006 do zdaj: član ZS za medicinske vede pri ARRS

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	1.18 Gesla s področja anatomije v Slovenskem medicinskem terminološkem slovarju
Opis	Slovar vsebuje strokovne izraze, ki jih spozna študent medicine na dodiplomskem študiju, pa tudi specialistične izraze. Vključeni so tudi strokovni izrazi iz biomedicinskih ved (veterina, farmacija, biologija). Strokovni izrazi so slovenski, poslovenjeno zapisani latinski ali latinizirani grški, izvorno zapisani latinski ali latinizirani grški. Slovar daje uporabnikom navodila za pravilno pisavo, izgovorjavo in pregibanje, razlago ter pojasnila o uporabnosti najpogostejših biomedicinskih strokovnih izrazov. Pri pripravi slovarja sta sodelovali Erika Cvetko in Mija Meznarič-Petruša.
Objavljeno v	KALIŠNIK, Miroslav (ur.). Slovenski medicinski slovar. 3. razširjena izd. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, 2007. 1149 str. ISBN 961-6264-82-6. ISBN 978-961-6264-82-2.
COBISS.SI-ID	228509184

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	1.22 Intervju -Zoran Grubič
Opis	V okviru "Tedna možganov" je Grubič Zoran govoril o novejših smereh pri zdravljenju nekaterih oblik mišične ohromelosti
Objavljeno v	15. III. 2006. oddaja. "24 ur" na POP TV, 2006)
COBISS.SI-ID	0

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Patološka fiziologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski - temeljni predmet
	Naziv univerze/fakultete	UL - MF
2.	Naslov predmeta	Nevrokemija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	FKKT
3.	Naslov predmeta	Kvalitativne in kvantitativne metode za študij encimov in receptorjev - zdaj preimenovan v Nevrokemične metode
	Vrsta študijskega programa	podiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	UL MF
	Naslov	

4.	predmeta	Nevrokemija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	MF
5.	Naslov predmeta	Patobiokemični mehanizmi in modeli
	Vrsta študijskega programa	podiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	MF
6.	Naslov predmeta	Imunska histokemija
	Vrsta študijskega programa	podiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta
7.	Naslov predmeta	Morfologija, morfometrija in histokemija skeletne mišice
	Vrsta študijskega programa	podiplomski - izbirni predmet
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

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

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

Komentar¹⁵

Programska skupina združuje večji del predkliničnih raziskav na področju skeletne mišice v Sloveniji. V mednarodni prostor je vpeta prek mrež in bilateralnih programov (glej točko 5.6.), prek delovanja v okviru institucij EU (glej točko 12.) kot tudi prek vrste neformalnih sodelovanj in stikov. Rezultate objavljamo v uglednih mednarodnih revijah (glej točko 2), posebno skrb pa posvečamo vzgoji mladih kadrov (točka 8). V zvezi s tem bi radi še posebej opozorili na avtorstva člankov mladih članov naše skupine v vrhunskih revijah kot so PNAS, JBC in Diabetes

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

- 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 5., 6. in 7. 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

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblašcene osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Ida Eržen	in/ali	Univerzitetni klinični center Ljubljana
		Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Kraj in datum:

Ljubljana

16.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/708

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a