

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/89

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0612
Naslov projekta	VLOGA JEDRNIH CISTATINOV PRI REGULACIJI SINTEZE IL-10 MED ENDOTOKSINSKO TOLERANCO
Vodja projekta	10502 Nataša Kopitar Jerala
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.085
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Sepsa, hemoragični šok in trauma so povezane z začasno imunsko pomanjkljivostjo, ki se ji v najhujši obliki označuje kot imunoparaliza in često vodi v življenjsko nevarne infekcije. Lipopolisaharid, (LPS), imenovan tudi endotoksin, je močan povzročitelj sepse in vnetja in deluje stimulatивно na celice imunskega sistema, da začno proizvajati pro-vnetne citokine (TNF alfa, interleukin -1_{beta} in IL-6), proteinaze, reaktivne kisikove in dušikove radikale. Predhodna izpostavljenost nizkim dozam LPS povzroči prehodno stanje celične neodzivnosti na naslednjo LPS stimulacijo, fenomen ki ga poznamo kot »endotoksinska toleranca«. Poročali so, da je indukcija tolerance zaščiti gostitelja pred poškodbami celic, ki bi jih povzročila prekomerna aktivacija makrofagov in ostalih celic imunskega sistema in predstavlja način adaptacije imunskih celic na dolgotrajno bakterijsko infekcijo. Endotoksinska toleranca ja povezna tudi z zmanjšano aktivnostjo protein kinaze C (PKC) in mitogen aktivirane protein kinaze (MAP kinaze), kakor tudi z znižanjem transkripcije genov reguliranih z aktivator proteinom-2 (AP-1) in jedernim faktorjem kapa B (NF-kapa B). Endotoksinska toleranca pa je regulirana tudi na nivoju epigenetskih modifikacij (Foster et al., 2007). Tekom endotoksinske tolerance niso vse poti signaliziranja utišane, marveč pride do indukcije specifičnih proti-vnetnih proteinov in poti signaliziranja, kot so IRAK-M in supresor signaliziranja citokinov (SOCS-1), fosfoinozimid-3-kinaza (PI3K) poti signalizacije ter povečana ekspresija inhibitorjev kapa B (I- κ B) izooblik. Tekom endotoksinske tolerance se zniža nivo številnih citokinov kot so gama interferon (IFN- γ) in interleukin (IL-)12 medtem ko se poveča izločanje proti-vnetnih citokinov, kot sta interleukin 10 (IL-10) in TGF β .

IL-10 inhibira transkripcijo in translacijo številnih pro-vnetnih citokinov, zmanjša antigensko prezentacijo in aktivacijo T celic. Kadar dodamo IL-10 makrofagom, le-ti postanejo neodzivni na IFN- γ , zniža pa se tudi njihov odziv na LPS (Grütz, 2005). Po drugi strani pa IL-10 poveča fagocitozo v monocitih. Indukcije sinteze IL-10 je vsaj delno odvisna od MAPK poti signaliziranja kakor tudi epigenetskih modifikacij, znano pa je, da so zraven pomembni tudi drugi transkripcijski faktorji.

V sklopu projekta smo preverili hipotezo, da jederni cistatini, predvsem jederni stefin B vpliva na sintezo IL-10. Izražanje IL-10 smo določili z encimski imunskimi testi. Koncentracije IL-10 smo določili v supernatantih celičnih kultur primarnih makrofagov pripravljenih iz kostnega mozga miši z izbitim genom za stefin B in miši divjega tipa. Ugotovili smo, da makrofagi kostnega mozga (BMM) miši z izbitim genom za stefin B izražajo značilno manj IL-10 po stimulacijah z LPS, ter indukciji eksperimentalne endotoksinske tolerance. Po stimulaciji z interferonom beta pa nismo opazili razlik v izražanju IL-10. Tekom infekcije, makrofagi lahko srečajo številne različne Tollu podobne ligande (TLR). Poti signaliziranja, ki jih sprožijo zaporedne aktivacije TLR receptorjev lahko vodijo do tolerance ali pa ojačanja vnetja. Stimulacija z enim TLR ligandom lahko povzroči zmanjšanje odziva na naslednjo stimulacijo z drugim TLR ligandom, fenomen poznamo pod imenom »navskrižna toleranca«. Tudi ob zaporedni stimulaciji z TLR4 ligandom (LPS) in TLR9 ligandom (CpG DNA) smo opazili največje razlike v izražanju IL-10. Ta del rezultatov bo objavljen v članku (*Maier in sod., Regulation of IL-10 synthesis by intracellular cystatin (stefin B)*).

Sinteza IL-10 je regulirana tudi preko signaliziranja MAPK kinaz, predvsem ERK 1 in 2 in transkripcijski faktorji STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) STAT1 in STAT3 (Saraiva and O'Garra, 2010). Z uporabo specifičnih protiteles proti fosforiliranim oblikam MAPK kinaz smo preverili razlike ob aktivaciji le-teh, ob stimulaciji z LPS in CpG DNA. Razlike v aktivaciji MAPK kinaz v BMM pripravljenimi iz miši z izbitim genom za stefin B in BMM miši divjega seva, smo potrdili predvsem pri aktivaciji c-Jun N-terminalne kinaze (JNK kinaze). Omenjene rezultate dela na projektu smo predstavili že kot krajše predavanje vodje projekta (glej sekcijo 7.) in v obliki plakata mlade raziskovalke Katarine Maier na srečanju Avstrijskega društva za alergologijo in imunologijo na Dunaju.

V skladu z našo hipotezo, je tudi ugotovitev, da stefin B regulira aktivnost katepsina L v jedru in interagira s histoni. Potrdili smo, da stefin B v jedru interagira z H2A.Z varianto histonov, kakor tudi z varianto histona 3, (H3K4me3). V sodelavi z prof. Nepveu-jem (Univerza McGill, Montreal, Kanada) smo pokazali, da povečano izražanje stefina B v jedru vpliva na procesiranje CUX 1 transkripcijskega faktorja. Kot posledico manjše cepitve CUX 1 transkripcijskega faktorja, smo v celicah v katerih je bil stefin B še dodatno izražen v jedru, izmerili počasnejši potek celičnega cikla. Rezultate tega dela projekta smo objavili v članku (*Čeru in sod. 2010, J Biol. Chem, 282, 10078-10086*). Interakcije stefina B z obliko histona H3, H3S10P nismo potrdili. V sodelavi z prof. Moshejem Orenom (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Izrael) pa smo ugotovili, da stefin B interagira tudi z ubikvitinirano varianto histona H2B, predvsem v G1 fazi celičnega cikla. V celicah, kjer smo stefin B dodatno izrazili v jedru celice, pa smo potrdili interakcijo s to varianto (H2Bub1), tudi v ne sinhroniziranih celicah. Poročali so, da je ta varianta histona H2B povezana z regulacijo transkripcije genov.

Dolgoročni cilj naših raziskav je uporaba pridobljenega znanja v terapevtske namene. Raziskali smo uporabnost stefina B za imunoterapijo. Preverili smo efekte povečanega izražanja stefina B na modelu celičnih kultur. Pokazali smo, da stefin B lahko tvori agregate ne samo *in vitro* marveč tudi v živih celicah. Nastanek le-teh agregatov je zelo povečan v primeru inhibicije proteasoma. Agregati stefina B so bili ko-lokalizirani tudi z LC3 in p62 proteinoma, ki sta značilna za autofagosome. Članek s temi rezultati je bil objavljen (*Čeru in sod, 2010, Biol. Cell, 102, 319-334*).

Tetrameri stefina B in prepleteni dimeri pa interagirajo s peptidom amiloida beta (1-40). Interakcija je specifična za točno določne oligomere, ne pa za monomerno obliko stefina B. Te rezultate smo objavili v znanstvenem članku (*Škrget in sod. J.Biol.Chem. 2010, 285, 3201-3210*).

Pokazalo se je, da so za celice škodljive predvsem oligomere stefina B, ne pa stefin B sam. Sodelavci na projektu so pokazali, katera konformacija stefina B je toksična. Izkazalo se je, da že malo odvito stanje nativnemu proteinu podobnega intermediata, ki tvori oligomere. Enako toksična pa je tudi konformacija razrahljanega klopčiča – molten globule. Ta ugotovitev verjetno velja tudi splošnejše, saj so podobno pokazali za prionski protein. Rezultate teh raziskav smo objavili v znanstvenem članku (*Čeru in sod., FEBS Lett., 2008, 582, str. 203-209*).

Proučevali smo vlogo inhibitorja serinskih in cisteinskih proteinaz serpina A3G (imenovanega tudi serpin 2A), katerega izražanje je izrazito povečano v aktiviranih makrofagih. Ugotovili smo, da se SpiA3G nahaja v jedru, bolj natančno v jedercu, makrofagov stimuliranih z interferonom gama in lipopolisaharidom (LPS), ne pa v jedru alternativno aktiviranih makrofagov (ob stimulaciji z IL-4). Povečano izražanje SpiA3G in ko-lokalizacija s katepsinom L v jedercu samo pri klasično aktiviranih makrofagih, nakazuje na možno vlogo le-tega inhibitorja pri obrambi pred patogenimi organizmi. Rezultate teh raziskav smo objavili (*Konjar in sod. 2010, FEBS Lett. 584, 2201-6*).

Naši rezultati potrjujejo postavljeno hipotezo, da stefin B sodeluje pri regulaciji sinteza IL-10. Natančen mehanizem delovanja pa moramo še podrobneje raziskati. Poznavanje mehanizmov delovanja bo omogočilo pripravo učinkovin in uporabo cistatinov za imunoterapijo.

Foster, S.L., Hargreaves, D.C., and Medzhitov, R. (2007). Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature* 447, 972-978.

Grütz, G. (2005). New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *Journal of Leukocyte Biology* 77, 3-15.

Saraiva, M., and O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 10, 170-181.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V času izvajanja projekta smo izpolnili zadane cilje, nekatere manjše spremembe so bile potrebne zaradi novih in zanimivih rezultatov, ki smo jih dobili, ter zaradi novih objav v literaturi, ki smo jim vestno sledili.

Ker je bil projekt financiran samo 695 ur letno, smo naredili maksimalno, kar se je v okviru danega financiranja dalo. Tekom projekta smo sodelovali tudi z uglednimi raziskovalnimi skupinami v tujini, prof. Nepveau (McGill Univerza, Montreal, Kanada) je svetovno priznan strokovnjak za delovanje CUX1 transkripcijskega faktorja. V sodelavi z M. Bogyom (Stanford Univerza, ZDA) pa smo uporabili probe, ki se vežejo na aktivno mesto encimov. Sodelave so razvidne tudi iz skupnih publikacij (Sekcija 6.). Tekom dela na projektu sem vodja projekta uvedla na Odseku za Biokemijo molekularno in strukturno biologijo nove metode, naj omenim samo pripravo primarnih makrofagov iz celic kostnega mozga. Metodo letos uporabljajo že številni mladi raziskovalci, ki delajo na Programu Proteoliza in drugih projektih v okviru Odseka. Kot prvi na našem Odseku smo določali interakcije z FRET metodo (glej Sekcijo 6.). Naši rezultati potrjujejo postavljeno hipotezo, da stefin B sodeluje pri regulaciji sinteze IL-10. Med delom na projektu pa smo ugotovili, da je mehanizem delovanja zelo kompleksen in ni pogojen samo z epigenetskimi regulacijami. Tekom projekta smo zastavljene cilje še presegli, ker nadaljujemo z poglobljenimi študijem regulacije sinteze IL-10 preko poti signaliziranja MAPK kinaz in transkripcijskih faktorjev, na modelu mišjih makrofagov.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Utemeljitev niso potrebne, ker bistvenih sprememb v času izvajanja projekta ni bilo, sestava projektne skupine se ni spremenila.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Stefin B interagira s histoni in katepsinom L v jedru.
		ANG	Stefin B interacts with histones and cathepsin L in the nucleus.
	Opis	SLO	Identificirali smo interakcijo stefina B z histoni. Pokazali smo, da povečano izražanje stefina B v jedru vpliva na procesiranje CUX 1 transkripcijskega faktorja. Kot posledico manjše cepitve CUX 1, smo v celicah v katerih je bil stefin B še dodatno izražen v jedru, izmerili počasnejši potek celičnega cikla. Z uporabo FRET metode smo potrdili interakcijo stefina B z krajšo varianto katepsina L v jedru živih celic.
		ANG	We have identified an interaction between stefin B and the histones. Increased expression of stefin B in the nucleus influenced processing of CUX1 transcription factor, and as a consequence of diminished cleavage of CUX1, delayed cell cycle progression was determined. Interaction of stefin B with the truncated form of cathepsin L in the nucleus was confirmed by FRET experiments in the living cells.
	Objavljeno v	ČERU, Slayko, KONJAR, Špela, MAHER, Katarina, REPNIK, Urška, KRIŽAJ, Igor, BENČINA, Mojca, RENKO, Miha, NEPVEU, Alain, ŽEROVNIK, Eva, TURK, Boris, KOPITAR-JERALA, Nataša. Stefina B interacts with histones and cathepsin L in the nucleus. J Biol Chem, 2010, vol. 285, no. 13, str. 10078-10086 [23], IF (2008): 5.52	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	23338023	
2.	Naslov	SLO	Klasična ne pa alternativna aktivacija makrofagov vodi v povečano lokalizacijo SpiA3g v jederce celic.
		ANG	Increased nucleolar localization of SpiA3G in classically but not alternatively activated macrophages
	Opis	SLO	Ob klasični aktivaciji makrofagov je izražanje serpina A3G (SpiA3G) izrazito povečano. Pokazali smo povečano lokalizacijo SpiA3G, ter ko lokalizacijo z katepsinom L v jedercu makrofagov ob klasični, ne pa tudi alternativni aktivaciji makrofagov. Ker samo stimulacije z pro-vnetnimi, ne pa tudi protivnetnimi citokini privedejo do povečanega izražanja SpiA3G v jedercu, lahko sklepamo, da je translokacija SpiA3G v jederce pomembna pri obrambi organizma pred patogeni
			Increased nucleolar localization of SpiA3G in classically but not alternatively

			activated macrophages. A serpin A3G (SpiA3G) is highly up regulated in classically activated macrophages. We show increased localization of SpiA3G in the nucleolus and co-localization with cathepsin L, upon classical, but not alternative activation of macrophages. Since only pro-inflammatory, but not anti-inflammatory stimuli induce increased nucleolar localization of SpiA3G, we conclude that SpiA3g translocation into the nucleolus is important in host defense against pathogens.
		ANG	
	Objavljeno v		KONJAR, Spela, YIN, Fangfang, BOGYO, Matthew, TURK, Boris, KOPITAR-JERALA, Nataša. Increased nucleolar localization of SpiA3G in classically but not alternatively activated macrophages. FEBS Lett. 2010 Jun 3;584 (11):2201-6.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23524135
3.	Naslov	SLO	Interakcija oligomer stefina B in amiloida-beta (peptid v AD)
		ANG	Interaction between oligomers of stefin B and amyloid-beta in vitro and in cells.
	Opis	SLO	Z uporabo tehnik SPR in ESI MS smo uspeli pokazati, da tetrameri stefina B in prepleteni dimeri variante Y31-stefina B interagirajo z amiloidom-beta (ki se nabira v AD). Novo je, da je ta interakcija specifična za točno določene oligomere nasproti monomeru. Nadalje smo pokazali, da oligomeri stefina B inhibirajo rast fibril amiloida-beta, tako in vitro kot zelo verjetno tudi v celicah. Seveda je takšna interakcija lahko zanimiva za morebitno terapijo AD.
		ANG	By using techniques SPR and ESI MS we were able to show that the tetramers of stefin B and domain-swapped dimers of stefin B (Y31 variant) interact with amyloid-beta (the peptide accumulating in AD). That interaction is specific to stefin B oligomers as compared to monomers is a new finding. Further, we have shown that oligomers of stefin B inhibit growth of amyloid fibrils by A-beta in vitro and co-localise with A-beta in vivo.
	Objavljeno v		ŠKERGET, Katja, TALER-VERČIČ, Ajda, BAVDEK, Andrej, HODNIK, Vesna, ČERU, Slavko, TUŠEK-ŽNIDARIČ, Magda, POMPE NOVAK, Maruša, KOPITAR-JERALA, Nataša, TURK, Vito, ANDERLUH, Gregor, ŽEROVNIK, Eva. Interaction between oligomers of stefin B and amyloid-beta in vitro and in cells.. J Biol Chem, 2010, vol. 285, no. 5, str. 3201-3210. JCR IF (2008): 5.52,
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		2152783
4.	Naslov	SLO	Študije s konfokalno in elektronsko mikroskopijo znotrajceličnih agregacij stefina B
		ANG	Intracellular aggregation of human stefin B : confocal and electron microscopy study.
	Opis	SLO	Pokazali smo, da endogeni stefin B tvori manjše, citoplazmatske agregate, da inhibicija proteasoma pripelje do povečanja količine endogenega proteina v celici, vendar tudi do večje agregacije stefina B. Z konfokalno mikroskopijo smo ugotovili, da so agregati stefina ko-lokalizirani z markerjema autofagije LC3 in p62. Delno ko-lokalizacijo agregatov stefina B pa smo opazili z ubikvitinom ter podenotami proteasoma S20 in S26, kakor tudi z komponentami citoskeleta.
		ANG	We have shown that endogenous stefin B formed smaller, occasional cytoplasmic aggregates and inhibition of the proteasome led to an increase in the amount of the endogenous protein within the cells and also increased its aggregation. Stefin B aggregates also co-localized with LC3 and the p62, markers of autophagy. Stefin B -positive cytoplasmic aggregates were partially co-localized with ubiquitin, proteasome subunits S20 and S26 and components of cytoskeleton using confocal microscopy.
	Objavljeno v		ČERU, Slavko, LAYFIELD, R., ZAVASNIK-BERGANT, Tina, REPNIK, Urška, KOPITAR-JERALA, Nataša, TURK, Vito, ŽEROVNIK, Eva. Intracellular aggregation of human stefin B : confocal and electron microscopy study. Biol. cell. [Print ed.], 2010, issue 6, vol. 102, str. 319-334, doi: 10.1042/BC20090163
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23321639
			POdobna toksičnost prefibrilarnih ologomer in zazvitega klopčiča (molten

5.	Naslov	SLO	globule) proteina
		ANG	Similar toxicity of the oligomeric molten globule state and the prefibrillar oligomers.
Opis		SLO	Sodelavci na projektu so pokazali, katera konformacija stefina B je toksična. Izkazalo se je, da že malo odvito stanje nativnemu podobnega intermediate, ki tvori oligomere in v okviru napake enako toksična (čeprav bi pričakovali, da bo bolj toksična) pa konformacija razrahljanega klopčiča – molten globule. Ta ugotovitev verjetno velja tudi splošnejše, saj so podobno pokazali za prion.
		ANG	In this paper we have shown which conformation of stefin B is toxic to cells. These are native-like intermediate and molten globule state (similar toxicity within error) and they both are oligomeric. The finding is more general as there is a report that prion protein in the molten globule is also toxic.
Objavljeno v			ČERU, Slavko, ŽEROVNIK, Eva. Similar toxicity of the oligomeric molten globule state and the prefibrillar oligomers. FEBS lett., 2008, vol. 582, no. 2, str. 203-209.
Tipologija			1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID			21386023

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Vloga cisteinskih katapsinov pri procesiranju, aktivaciji in inaktivaciji perforina
		ANG	Role of cysteine cathepsins in the processing, activation and inactivation of perforin
Opis		SLO	V omenjenem doktorskem delu je Špela Konjar proučila vlogo cisteinskih proteinaz pri aktivaciji in inaktivaciji perforina. Ugotovila je, da je katapsin L pomembna, vendar ne edina proteinaza v tem procesu. Sodelovala je tudi pri raziskavah o vlogi inhibitorjev cisteinskih proteinaz v jedru. Doktorsko delo je bilo objavljeno v 3 člankih, četrti članek pa je poslan v objavo v <i>Immunology and Cell biology</i> .
		ANG	In Ph.D thesis Špela Konjar investigated the role of cysteine proteinases in processing activation and inactivation of perforin. It was shown that cathepsin L is an important, but not only proteinase involved in this process. She also participated in the study of the role of cysteine proteinase inhibitors in the nucleus. The results of Ph.D thesis were published in 3 articles, the fourth is submitted to <i>Immunology and Cell biology</i> .
Šifra			D.09 Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v			KONJAR, Špela. Vloga cisteinskih katapsinov pri procesiranju, aktivaciji in inaktivaciji perforina : doktorska disertacija = Role of cysteine cathepsins in the processing, activation and inactivation of perforin : doctoral dissertation. Ljubljana: [Š. Konjar], 2010. XVI, 91 str., [31] str. pril., ilustr., tabele.
Tipologija			2.08 Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID			251617280
2.	Naslov	SLO	Znotrajcelični inhibitorji cisteinskih katapsinov v aktiviranih makrofagih
		ANG	Intercellular inhibitors of cysteine cathepsin in activated macrophages
Opis		SLO	Vodja projekta sem predstavila vlogo stefina B in cistatina F v aktiviranih makrofagih. Ob stimulaciji z LPS se stefin B anahaja v avtofagosomih kolokaliziran z LC3 proteinom. Povečano izražanje cistatina F mutante v endosomih pa vpliva na cepitve TLR9.
		ANG	Pi has presented the role of stefin B and cystatin F in activated macrophages. After stimulation with LPS stefin B was found co localised with LC3 protein in autophagosomes. Overexpression of cystatin F mutant in the endosomes influenced the cleavage of TLR9.
Šifra			B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v			KOPITAR-JERALA, Nataša. Intercellular inhibitors of cysteine cathepsin in activated macrophages : [presented at Tri-Society Annual Conference 2009 of the Society for Leukocyte Biology, International Cytokine Society, & International Society for Interferon and Cytokine Research, Cellular and

			Cytokine Interactions in Healthand Disease, 18-21 October 2009, Lisbon, Portugal]. Cytokine, 2009, vol. 48, no. 1/2, str. 24.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID		23121959
3.	Naslov	SLO	Mehanizem citotoksičnosti prefibrilarnih agregatov stefina B in izbranih mutantov v razmerah in vitro/ex vivo
		ANG	Mechanism of cytotoxicity of prefibrillar aggregates of stefin B and selected mutants in vitro and ex vivo
	Opis	SLO	V omenjenem doktorskem delu je Slavko Čeru proučil predvsem agregate stefina B in vitro in v živih celicah. Slavko je tudi sodeloval pri študijah o vlogi stefina B v jedru. Mentorica je bila Eva Žerovnik, so-mentor Vito Turk in delovna mentorice Nataša Kopitar-Jerala. Rezultate doktorskega dela smo objavili v 7 člankih.
		ANG	In Ph.D thesis Slavko Čeru investigated the formation of stefin B aggregates in vitro and in living cells. Slavko also participated in the studies about the role of stefin B in cell nucleus. The supervisor of Ph.D thesis was Eva Žerovnik, co-supervisor Vito Turk and Nataša Kopitar-Jerala was working mentor. The results of Ph.D theis were published in 7 articels.
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		ČERU, Slavko. Mehanizem citotoksičnosti prefibrilarnih agregatov stefina B in izbranih mutantov v razmerah in vitro/ex vivo : doktorska disertacija. Ljubljana: [S. Čeru], 2008. XVII, 146 f., ilustr., tabele. [
	Tipologija		2.08 Doktorska disertacija
	COBISS.SI-ID		240588544
4.	Naslov	SLO	Jedrne in endosomalne funkcije inhibitorjev cisteinskih proteinaz v aktiviranih makrofagih
		ANG	Nuclear and endosomal functins of cysteine proteinase inhibitors in activated macrophages.
	Opis	SLO	Vodja projekta je predstavila novejša spoznanja o vlogi inhibitorjev cisteinskih proteinaz v jedru, kakor tudi v citoplazmi in endosomih.
		ANG	PI has presented recent discoveries about the role of cysteine proteianse inhibitors in the nucelus, as well as in the endosomes and cytosol.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		KOPITAR-JERALA, Nataša. Nuclear and endosomal functins of cysteine proteinase inhibitors in activated macrophages. V: Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology, Vienna, December 3 - December 5, 2010. Book of abstracts. [S.l.: s.n., 2010?], str. 3.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID		24291111	
5.	Naslov	SLO	Stefin B interagira s histoni in katepsinom L v jedru
		ANG	Stefin B interacts with histones and cathepsin L in the nucleus.
	Opis	SLO	Identificirali smo interakcijo stefina B z histoni. Pokazali smo, da povečano izražanje stefina B v jedru vpliva na procesiranje CUX 1 transkripcijskega faktorja. Kot posledico manjše cepitve CUX 1, smo v celicah v katerih je bil stefin B še dodatno izražen v jedru, izmerili počasnejši potek celičnega cikla. Z uporabo FRET metode smo potrdili interakcijo stefina B z krajšo varianto katepsina L v jedru živih celic.
		ANG	We have identified an interaction between stefin B and the histones. Increased expression of stefin B in the nucleus influenced processing of CUX1 transcription factor, and as a consequence of diminished cleavage of CUX1, delayed cell cycle progression was determined. Interaction of stefin B with the truncated form of cathepsin L in the nucleus was confirmed by FRET experiments in the living cells.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v		KOPITAR-JERALA, Nataša. Stefin B interacts with histones and cathepsin L in the nucleus. V: GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 57. [

Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID	4261402

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Mednarodne sodelave: sodelava z prof.dr. J. Trapanijem, PeterMac Callum Cancer Center, Melbourne Australija. pri študiju vloge katepsinov pri aktivaciji in inaktivaciji perforina v NK celicah. (skupna publikacija : Konjar in sod. Human and mouse perforin are processed in part through cleavage by the lysosomal cysteine proteinase cathepsin L. Immunology (Oxf.), 2010. Špela Konjar je del eksperimentov za doktorsko delo naredila v laboratoriju prof. Trapanija Thomas Reinheckel and C. Peters, Albert-Ludwigs University, Freiburg, Nemčija (Skupna publikacija : Konjar in sod. Human and mouse perforin are processed in part through cleavage by the lysosomal cysteine proteinase cathepsin L. Immunology (Oxf.), 2010). Sodelava z dr. M. Bogyo-m Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, USA. (skupna publikacija : Konjar in sod., FEBS Lett., 2010) Dr Sun Tao, Liaoning cancer hospital and Institute, Shenyang , LR Kitajska :Slovensko Kitajski bilateralni projekt (2009-2011). Prof.dr. Klaudia Brix, International University Bremen, Nemčija (skupna publikacija : Tedelind in sod. "Nuclear cysteine cathepsin variants in thyroid carcinoma cells" Biol Chem. 2010 Aug;391(8):923-35).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Pretirano povečanje vnetnih mediatorjev tekom infekcije igra ključno vlogo pri patogenezi sepse, medtem ko proti -vnetni citokini lahko pomagajo pri utišanju vnetja. Interlevkin 10 (IL-10), citokin, ki ima proti-vnetne lastnosti, igre pomembno vlogo pri omejevanju imunskega odziva na patogene, kot posledično prepreči poškodbo gostitelja. Pomen naših rezultatov je v razumevanju osnovnih procesov regulacije izražanja genov v makrofagih. Konkretno smo pokazali, da pomanjkanje stefina B vpliva na izražanje IL-10. Ključnega pomena pri tem pa je, da razumemo mehanizme po katerih ta proces poteka. Osnovni cilj našega projekta je bil pridobiti osnovno znaje, ki ga bomo lahko uporabili v kliničnih aplikacijah.

ANG

Excessive expression of inflammatory mediators during invasive infection plays a key role in the pathogenesis of sepsis, while anti inflammatory cytokines could help to resolve inflammatory response. Interleukin-10 (IL-10), a cytokine with anti-inflammatory properties, has a central role in infection by limiting the immune response to pathogens and thereby preventing damage to the host. Our results will help to understand the fundamental processes of regulation of gene expression in macrophages. Specifically, we showed that stefin B deficiency influence IL-10 expression. Furthermore it is a key importance to understand the mechanisms of this action. The main goal of the project was to achieve the fundamental knowledge that can be translated into the clinical applications.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Čeprav so v osnovi raziskave na tem projektu bazične, so rezultati raziskov lahko uporabni za imunoterapijo. Usposabljanje mladih raziskovalcev na področju raziskave je prispevalo k povečanju človeškega potenciala v naši državi in k boljši prepoznavnosti Slovenije v svetu. Mladi raziskovalci, ki so sodelovali pri tem projektu, so se seznanili s številnimi novimi metodami imunologije, biokemije, molekularne in celične biologije. Promocija slovenskega znanstvenega dela na področju imunologije in proteolize - raziskovalci, ki so sodelovali pri projektu, so bili vabljeni predavatelji na domačih ali mednarodnih konferencah ter imajo publikacije iz področja projekta v mednarodnih revijah z visokim faktorjem vpliva (FV :5).

ANG

Although the research on the project was essentially basic, it has also potential use in immunotherapy. Training of young researchers in the research field will augment the human

potential in the country and also increase the visibility of the country internationally. Young researchers, working on the project, were trained in a variety of methods in immunology, biochemistry, molecular and cell biology. Promotion of Slovenian research in the field of immunology and proteolysis - researchers working on the project were invited lecturers at national and international conferences and have publications in the project field in international journals with high impact factor (IF :5)

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi,	

F.18	konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<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="text"/>	<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="text"/>	<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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

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

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Nataša Kopitar Jerala	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščenca oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

21.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/89

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v

predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ 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](#)

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

⁸ 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](#)

⁹ 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](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² 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/2011-1 v1.01

BB-B5-71-89-DC-B5-40-1C-2A-19-8E-53-47-6D-F0-9F-71-61-99-66