

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/32

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-9520
Naslov projekta	Katepsin F, nova cisteinska proteaza v nevronalni ceroidni lipofuscinozi
Vodja projekta	14829 Veronica Stoka
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.838
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	07.2007 - 06.2010
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	13.03
Naziv	Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Lizosomalne cisteinske proteinaze, imenovani tudi katepsini, spadajo v družino papainu-podobnih proteinaz imenovanih tudi peptidaze C1. V človeškem genomu je prisotnih 11 cisteinskih katepsinov, ki sodelujejo pri mnogih fizioloških in patoloških procesih [1,2]. Čeprav gre za encime ene družine, pa se razlikujejo v mnogih biokemijskih lastnostih, kot so specifičnost do različnih substratov, razliki v lokalizaciji, kinetičnih in drugih lastnostih, kar vse ima določen vpliv na njihovo funkcijo v bioloških procesih. Čeprav so po svoji 3D strukturi zrele oblike encimov podobne, pa se popolnoma razlikujejo v primarni strukturi in dolžini prodomen posameznih encimov. Pri tem izstopa tudi katepsin F, saj ima v nasprotju z drugimi katepsini podaljšan N-terminalni konec, ki vsebuje cistatinu-podobno domenu. Čeprav je bila kristalna struktura zrele oblike katepsina F (brez cistatinske domene) določena [3], pa spada ta encim med dokaj slabo okarakterizirane proteine. Našo pozornost je pritegnila publikacija zelo ugledne skupine raziskovalcev pod vodstvom dr. H.A. Chapmana [4], ki so ugotovili, da so odrasle miši z izbitim genom za katepsin F (katF^{-/-}) razvile obolenje nevronske ceroidno lipofuscinoze – NCL. Na osnovi teh rezultatov so ugotovili da je katepsin F edini cisteinski katepsin, katerega inaktivacija vodi do progresivnih nevroloških sprememb pri miših. Ugotavljajo "The presence study examines the underlying cellular and molecular basis for these manifestations in catF^{-/-} mice and its possible relation to late-onset human NCL" [4]. V zaključku članka tudi navajajo, da bo ta ugotovitev stimulirala mnoge raziskovalne laboratorije za nadaljne raziskave. V času izvajanja tega projekta smo naleteli na težave ter smo zato najprej kontaktirali raziskovalce te skupine. Podali so nam še neobjavljeno informacijo, da pri človeku ni podatkov o mutaciji katepsina F odgovorne na NCL. Zato zaenkrat obstaja le objavljena ugotovitev, da obstaja prirojena človeška NCL, ki pa je povezana z zmanjšanim izražanjem katepsin D [5]. Na osnovi teh ugotovitev smo bili prisiljeni preusmeriti raziskave tega projekta na nadaljno karakterizacijo encima, povezava struktura-funkcija ter fiziološko vlogo pri programirani celični smrti oz. apoptozi (zapisano v letnem poročilu za drugo leto trajanja projekta). Če povzamemo so bili opravljene v začetni fazi projekta naslednje študije. Omenjamo le ključne:

- Vpliv lipofuscina na nevronske celične modele

Študije so bili narejene na nevronske (hibridna NG108-15, SH-SY5Y) ter glialne (T98G) celične linije. Proučevanje vloge lipofuscina pri izbranih celičnih modelih, smo izvedli na dva načina in sicer:

i) *vpliv endogenega lipofuscina v nevronih*

Ti poizkusi so bili izvedeni na diferenciranih nevronskih celicah NG108-15, ki proizvajajo lipofuscin [6]. Celično smrt oz. apoptozo smo sledili v nediferenciranih in diferenciranih celicah z različnimi metodami (encimsko kinetiko, fluorescenčno mikroskopijo in pretočno citometrijo) vendar nismo opazili signifikantnih sprememb. Zato smo uporabili drug pristop, ki temelji na eksogenem lipofuscinu (opisana spodaj).

ii) *vpliv eksogenega lipofuscina na nevronske celice*

Avtofluorescentni pigment lipofuscin smo izolirali iz mišjih mitohondrijev po že znanem postopku [7]. Celice SH-SY5Y so bile diferencirane po 6-dnevem tretmanu z 10 μM retinojsko kislino. Nato smo jih tretirali z različnimi koncentracijami lipofuscina pri različnih časih do 7 dni. Tudi po 7-ih dneh nismo opazili citotoksičnega učinka lipofuscina na celice.

To so bili ključni eksperimenti, ki so nas vodili do spoznanja, da so v povezavi katepsin F – NCL nedvoumno težave (glej uvodni del točke 3), ki so vodile do sprememb na projektu.

- Identifikacija fizioloških substratov katepsina F

Z uporabo orodij bioinformatike smo sestavili seznam potencialnih proteinskih substratov za človeški katapsin F. Prioritetni seznam možnih tarčnih proteinov smo pripravili glede na verjetnost, da bi lahko oblikovali model oz. tridimenzionalno strukturo tega proteina.

Naše predikcije so pokazale da mnoge tarče izpadajo med velikimi ter membranskimi proteini kjer trodimenzionalna struktura ni poznana. Zato predstavlja v tem primeru modeliranje velik izziv. Tudi eksperimentalna validacija takih proteinov je kompleksna. Zato smo poizkusili določiti strukturo domen kot izhodišča za izgradnjo cele molekule. Do sedaj je bil eksperimentalno potrjen edini proteinski substrat in sicer mišji CD74, ki je tudi membranski protein.

V nadaljevanju programa smo se usmerili na pripravo štirih fuzijskih proteinov: (i) protein divjega tipa, ki predstavlja model nativnega proteina in zato vključuje tudi signalni peptid, (ii) katalitično mutanto Cys295Ala, da bi potrdili potencialno ključno vlogo tega cisteinskega ostanka za aktivnost proteaze, (iii) cistatinsko-podobno domeno (katF1-125), da bi proučili potencialno inhibitorno vlogo cistatinom podobne domene, ki pa ima vendarle zelo majhno homologijo s sorodnimi molekulami cistatinske naddružine. Poleg tega smo pripravili še himerni protein, ki je podoben proteinu divjega tipa, vendar brez signalnega peptida ter cistatinskega domena (katF126-484). Oznaka himernih proteinov je na podlagi aminokislinke zaporedje pri katapsinu F divjega tipa. Himerne proteini smo klonirali v vektorja pCDNA3 in v pEGFP-N2, za uporabo pri študijah, ki so vključevale kinetiko, različne vrste mikroskopije, pretočno citometrijo ter imunoprenos.

Naši eksperimenti so pokazali:

- Vsi himerne proteini so bili primerno izraženi v naslednjih celičnih linijah: SH-SY5Y (40% uspeha), T98g (80% uspeha) ter HEK-293T (95% uspeha). Mehanizem delovanja sistema je bil pojasnjen pri HEK-293T celicah zaradi visokega uspeha transfekcije.
- Subcelularna lokalizacija katepsina F divjega tipa je bila v veziklih oz. endozom/lizozom sistemu, mutanta katF126-484 pa je bila izražena v citosolu.
- V našem modelnem sistemu prekomerna ekspresija (overexpression) katepsina F divjega tipa ni pokazala signifikantne oz. značilnih morfoloških sprememb povezani s celično smrtjo. Po drugi strani, pa je mutanta katF126-484 pokazala dvakratno povečanje kaspazne aktivnosti kar je značilno za apoptozo. Tako smo tudi potrdili, da splošni inhibitor cisteinskih katapsinov E64d ni preprečil procesa apoptoze. Po drugi strani, pa jo je splošni inhibitor kaspas zVADfmk popolnoma preprečil kar kaže na potek mitohondrijskega oz. postmitohondrijskega procesa. Ta mehanizem delovanja poteka drugače kot prej opisani pri aktivaciji lizosomalno-mitohondrijske poti [8-10].
- Še več, prvič je bilo opaženo, da prisotnost 145 aminokislinov aktivacijskega peptida (katF126-270) ne ovira procesa aktivacije apoptoze.
- Prekomerna ekspresija citosolne mutante katF126-270 ni preprečila aktivacije apoptoze.
- V našem celičnem sistemu, cistatinu-podobna domena (katF1-125), ni pokazala zaščitne vloge oz. ne deluje inhibitorno.
- Z uporabo različnih orodij strukturne bioinformatike smo pripravili trodimenzionalne modele, ki so pokazali, da sta prokatepsin F (katF187-484), ki vključuje domeno inhibitor_I29 ter zrela oblika encima oz. peptidaza_C1, ohranjeni. Zanesljivost modela je potrdil zelo visok TM-score: 0.95 ± 0.05 . Pri mutanti katF126-484, ki še vključuje 60 aminokislin na N-terminalnem koncu prokatepsina F je razvidno, da ta del ni ohranjen in je zelo fleksibilen. V tem primeru, je bilo zvitje proteina pravilno, vendar pa se je zanesljivost modela zmanjšala na okoli 30% (TMscore: 0.63 ± 0.14).
- Druga posebnost, ki smo še opazili je, da pri mutanti katF126-484 ima prvih 60 aminokislin oz. katF126-186 intrinzično neurejene regije (v angl. intrinsic disorder regions), kar naj bi vodilo do agregacije oz. nastanka amiloidnih fibril. Uporaba novega metoda oz. 3D profila [11], ki temelji na identifikaciji fragmentov nagnjenih k fibrilaciji trodimenzionalnih struktur, je omogočilo odkritja petih ključnih regij (v angl. hot spots) v

našem proteinu; tri mesta v N-terminalnem koncu (katF126-186) ter dve mesti v zreli obliki proteina (katF271-484).

Iz teh zadnjih raziskavah smo pripravil publikacijo, ki bo v kratkem poslana v tisk s preliminarnim naslovom: V. Stoka in sod. "A cytosolic form of human cathepsin F, in the presence of an extended propeptide, induces caspase activation". Prav tako bo iz teh rezultatov objavljana še ena publikacija. Ostale publikacije (glej točko 6) pojasnjujejo mehanizem delovanja cisteinskih katepsinov pri aktivaciji apoptoze pri *intrinzični* oz. mitohondrijski poti v različnih celičnih modelih [10] ter *ekstrinzični* oz. receptorski poti inducirani z TNF-alpha ligandom [12]. Pred kratkimi smo tudi prvič prikazali strukturne proteinske mreže kot orodja za razumevanje kompleksnih bioloških sistemov [13].

V času trajanja projekta je bil zaključen eksperimentalni del doktorskega dela Martine Klarić (26451). Raziskave tega izjemno zanimivega encima med cisteinskimi katepsini nameravamo nadaljevati tudi v okviru našega programa.

[1] Turk V., Turk B., (2008) Lysosomal Cysteine Proteases and Their Protein Inhibitors: Recent Developments. *Acta Chim. Slov.* 55:719–26.

[2] Turk B., Turk V. (2009) Lysosomes as "suicide bags" in cell death: myth or reality? *J. Biol. Chem.* 284:21783-7.

[3] Somoza J.R., Palmer J.T., Ho J.D. (2002) The crystal structure of human cathepsin F and its implications for the development of novel immunomodulators. *J. Mol. Biol.* 322:559-68.

[4] Tang C.H., Lee J.W., Galvez M.G., Robillard L., Mole S.E., Chapman H.A. (2006) Murine cathepsin F deficiency causes neuronal lipofuscinosis and late-onset neurological disease. *Cell Biol.* 26: 2309-16.

[5] Siintola E., Partanen S., Strömme P., Haapanen A., Haltia M., Maehlen J., Lehesjoki A.E., Tyynelä J. (2006) Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain* 129:1438–45.

[6] Mochizuki Y., Park M.K., Mori T., Ogura A., Kawashima S. (1998) Formation of lipofuscin-like autofluorescent materials in NG108-15 cells: involvement of lysosomal protein degradation. *Gerontology* 44: 1-8.

[7] Nilsson E., Yin D. (1997) Preparation of artificial ceroid/lipofuscin by UV-oxidation of subcellular organelles. *Mech. Ageing Dev.* 99: 61-78.

[8] Stoka V., Turk B., Schendel S.L., Kim T.H., Cirman T., Snipas S.J., Ellerby L.M., Bredesen D., Freeze H., Abrahamson M., Bromme D., Krajewski S., Reed J.C., Yin X.M., Turk V., Salvesen G.S.. (2001) Lysosomal protease pathways to apoptosis. Cleavage of bid, not pro-caspases, is the most likely route. *J. Biol. Chem.* 276:3149-57.

[9] Cirman T., Oresić K., Mazovec G.D., Turk V., Reed J.C., Myers R.M., Salvesen G.S., Turk B. (2004) Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins. *J. Biol. Chem.* 279:3578-87.

[10] Droga-Mazovec G., Bojic L., Petelin A., Ivanova S., Romih R., Repnik U., Salvesen G.S., Stoka V., Turk V., Turk B. (2008) Cysteine cathepsins trigger caspase-dependent cell death through cleavage of bid and antiapoptotic Bcl-2 homologues. *J. Biol. Chem.* 283:19140-50.

[11] Thompson M.J., Sievers S.A., Karanicolas J., Ivanova M.I., Baker D., Eisenberg D. (2006) The 3D profile method for identifying fibril-forming segments of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:4074-8.

[12] Klarić M., Tao S., Stoka V., Turk B., Turk V. (2009) Cysteine cathepsins are not critical for TNF-alpha-induced cell death in T98G and U937 cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1794:1372-7.

[13] Stoka V., Turk V. (2010) A structural network associated with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. *Biol. Chem.* 391:443-54.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Glede na vložena majhna finančna sredstva sem mnenja, da so bili zastavljeni cilji v pretežni meri doseženi. Program je bil delno preusmerjen sredi drugega leta trajanja projekta kot posledica neobjavljene informacije (osebno sporočilo, glej tudi točko 3). Ker je katepsin F dokaj slabo okarakteriziran, smo se preusmerili na raziskave vloge cistatinu-podobnu domene tega encima na N-terminalnem koncu molekule, pripravi mutant brez N-terminalnega konca in drugim raziskavam, ki zadevajo vlogo tega encima in drugih cisteinskih katepsinov pri celični smrti. Del rezultatov je že objavljen, drugi rezultati bodo še objavljeni (ena publikacija je pripravljena za objavo, druga še v pripravi). Eksperimentalni del doktorskega dela Martine Klarić je zaključen, ostaja pa še pisanje doktorata ter zagovor. Vsekakor bomo s temi rezultati doprinesli k boljšemu poznavanju in razumevanju biološke vloge tako katepsina F kot tudi ostalih cisteinskih katepsinov.

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

Spremembe, ki smo jih morali narediti sredi drugega leta trajanja projekta (glej točko 3 in 4) so povezane z dejstvom, da katepsin F ni povezan z nastankom pozne oblike nevronske ceroidne lipofuscinoze (NCL) oz. Kufs-ovo boleznijo, kot je bilo sugerirano v literaturi na osnovi mišijega modela. Dobili smo osebno sporočilo, kasneje pa je bilo možno zaslediti v bazi podatkov v NCL Resource na <http://www.ucl.ac.uk/ncl/>. Predčasno je zapustila to skupino in naš Odsek mlada raziskovalka Martina Klarić ki je trenutno na porodniškem dopustu.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Strukturna omrežja, povezana s kalikrein-kinin in renin-angiotenzin sistemom
		ANG	A structural network associated with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems
	Opis	SLO	Prikazana je prvič strukturna proteinska mreža kot orodje za razumevanje kompleksnih bioloških sistemov. Koncept smo razvili na sistemu kalikrein-kinin in renin-angiotenzin (KKS-RAS), ki tesno sodelujeta v mnogih fizioloških ter patoloških procesih. V teh procesih so udeleženi med drugim lizosomalni katepsini med njimi katepsin F, ki spadajo v družino peptidaz C1. Dobljene so bile vse komponente do 4.nivoja, kar kaže na bolj kompleksno sestavo strukturne mreže biološkega sistema na nivoju atomske resolucije.
		ANG	In this work, we firstly proposed a structural network as a tool to get an in-depth into complex biological systems. The concept was exemplified on the kallikrein-kinin and the renin-angiotensin systems (KKS-RAS), two highly regulated proteolytic systems involved in many physiological and pathological processes in which participate lysosomal cathepsins, including cathepsin F, among others which all belong to peptidase C1 family. All domain interactors up to level 4 were retrieved, displaying a more comprehensive representation of the studied system at atomic resolution.
	Objavljeno v		STOKA, Veronika, TURK, Vito. A structural network associated with the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. Biol Chem, 2010, vol. 391, no. 4, str. 443-454. [JCR IF (2009) 2.732]
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23522087
2.	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini sprožijo od kaspaz odvisno celično smrt s cepitvijo proapoptotskega proteina Bid in antiapoptotičnih Bcl-2 homologov
		ANG	Cysteine cathepsins trigger caspase-dependent cell death through cleavage of Bid and antiapoptotic Bcl-2 homologues

	Opis	SLO	V tem delu smo pri različnih celičnih modelih predpostavili mehanizem delovanja lizosomskih cisteinskih katapsinov po razbitju lizosomov s pomočjo agensa LeuLeuOMe. Permeabilizaciji lizosomske membrane in sprostitvi katapsinov v citosol sledi cepitev proteina Bid, ter razgradnja antiapoptotskih članov Bcl-2, Bcl-xL ali Mcl-1, kot posledica poškodbe mitohondrijev. Poleg tega smo ugotovili, da je inhibitor apoptoze XIAP tarča cisteinskih katapsinov. Rezultati kažejo, da cisteinski katapsini uravnavajo apoptozo odvisno od kaspaz po permeabilizaciji mitohondrijske membrane.
		ANG	In this work, we proposed the mechanism of action of cysteine cathepsins in various cellular models, after lysosomal disruption by LeuLeuOMe. Following lysosomal membrane permeabilization, the released cathepsins cleave the proapoptotic Bcl-2 family member Bid and degrade the antiapoptotic members Bcl-2, Bcl-xL, or Mcl-1, thus followed by mitochondrial damage. Moreover, the X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) was also found to be a target of cysteine cathepsins, thus suggesting that cysteine cathepsins can mediate caspase-dependent apoptosis, also downstream of mitochondria.
	Objavljeno v		DROGA-MAZOVEC, Gabriela, BOJIČ, Lea, PETELIN, Ana, IVANOVA, Saška, ROMIH, Rok, REPNIK, Urška, SALVESEN, Guy S., STOKA, Veronika, TURK, Vito, TURK, Boris. Cysteine cathepsins trigger caspase-dependent cell death through cleavage of Bid and antiapoptotic Bcl-2 homologues. J Biol Chem, 2008, issue 27, vol. 283, str. 19140-19150. [JCR IF (2008) 5.52]
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21719335
3.	Naslov	SLO	Lizosomi kot 'samomorilni mešički' pri celični smrti: mit ali resnica?
		ANG	Lysosomes as 'suicide bags' in cell death: myth or reality?
	Opis	SLO	Lizosomske proteaze sodelujejo tudi v signalnih poteh celične smrti, ki v primeru apoptoze pomenijo samomor celice. Vendar pa so v zadnjih letih ugotovili, da imajo endosomi/lizosomi tudi druge funkcije, med njimi tudi takšne, ki izboljšajo preživetvene možnosti celic. V tem delu sta avtorja predstavila trenutno razumevanje vloge lizosomov v signalnih poteh celične smrti in izpostavila njihovo vključenost v preživetvene mehanizme.
		ANG	Lysosomal proteases were found to participate in cell death pathways, which at least, during apoptosis, are suicidal for the cells. However, more recently, it became clear that the endosomal/lysosomal system has other roles, thus including survival functions. This work provides a current view on the role of the lysosomes, thus highlighting its involvement in cell survival.
	Objavljeno v		TURK, Boris, TURK, Vito. Lysosomes as 'suicide bags' in cell death : myth or reality?. J Biol Chem, 2009, vol. 284, no. 33, str. 21783-21787, doi: 10.1074/jbc.R109.023820.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22640935
4.	Naslov	SLO	Cisteinski katapsini niso kritični za TNF-alfa-inducirano celično smrt v celičnih linijah T98G in U937.
		ANG	Cysteine cathepsins are not critical for TNF-alpha-induced cell death in T98G and U937 cells.
	Opis	SLO	V tem delu smo proučevali apoptozo, izzvano z dejavnikom tumorske nekroze (TNF)-alfa pri dveh tumorskih celičnih linijah, U937 in T98G. Ugotovili smo, da med apoptozo pride do destabilizacije lizosomov in sproščanja cisteinskih katapsinov v citosol. Inhibicija cisteinskih katapsinov z E64d in CA-074Me, ni vplivala na potek apoptoze pri obeh linijah. Zaključili smo, da apoptoza, izzvana s TNF-alfa, ni kritično odvisna od cisteinskih katapsinov v teh dveh celičnih modelih. Delo je sestavni del doktorske disertacije Martine Klarič, ki je delala na tem projektu (eksperimentalni del zaključen).
		ANG	We investigated the cell death - apoptosis, in two tumor-cell lines, U937 and T98G, thus induced by the tumor necrosis factor (TNF)-alpha. The cell death involved lysosomal destabilization and the release of cathepsins into the cytosol. However, the blockage of cysteine cathepsins with E64d and CA-074Me, had no effect on the progression of apoptosis in neither cell line, suggesting that TNF-alpha apoptosis is not critically dependent on cysteine cathepsins in these cellular models. This work is part of PhD thesis of Martina

			Klarić who worked in this project (experimental part is completed).
	Objavljeno v		KLARIĆ, Martina, TAO, Sun, STOKA, Veronika, TURK, Boris, TURK, Vito. Cysteine cathepsins are not critical for TNF-alpha-induced cell death in T98G and U937 cells. Biochimica et biophysica acta, Proteins and proteomics, 2009, vol. 1794, no. 9, str. 1372-1377. [JCR IF 2.48]
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22717479
5.	Naslov	SLO	Lizosomalne cisteinske proteaze in njihovi proteinski inhibitorji. Dosedanji razvoj.
		ANG	Lysosomal cysteine proteases and their protein inhibitors: recent developments.
	Opis	SLO	Pomembni skupino cisteinskih proteaz predstavljajo lizosomalni cisteinski katepsini. V človeškem genomu je prisotno 11 encimov in sicer katepsini B, H, L, S, C, F, K, O, V, W in X. V tem preglednem članku so opisane nekatere lastnosti, struktura, specifičnost in mehanizem inhibicije z njihovimi endogenimi inhibitorji cistatini in tiropini. Prav tako je prikazan njihovo pomen v normalnih in patoloških stanjih.
		ANG	Lysosomal cysteine cathepsins represent a major group among cysteine proteases. In the human genome are present 11 enzymes, namely cathepsins B, H, L, S, C, F, K, O, V, W in X. In this article we review their features, structure, specificity and mechanism of inhibition by their endogenous inhibitors cystatins and thyropins. Their importance under physiological and pathological conditions is highlighted.
	Objavljeno v		TURK, Vito, TURK, Boris. Lysosomal cysteine proteases and their protein inhibitors : recent developments. Acta chim. slov.. [Tiskana izd.], 2008, vol. 55, no. 4, str. 727-738.
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22321703

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

			Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat
1.	Naslov	SLO	Človeški katepsin F: odnos struktura-funkcija
		ANG	Human cathepsin F: structure-function relationship
	Opis	SLO	V tem predavanju smo predstavili sedanji vpogled na človeški katepsin F z vidika njegove nenavadne cistatinom podobne domene in njegov biološki pomen v fizioloških in patoloških pogojih.
		ANG	In this lecture, it was presented the current status of human cathepsin F regarding its unusual cystatin-like domain and its biological implications under physiological and pathological conditions.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		STOKA, Veronika. Human cathepsin F: structure-function relationship : presented at 1st Latin-American Congress on Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering and 7th International Congress on Chemistry and Chemical Engineering - New Frontiers of Chemistry, 12-16 October 2009, Havana, Cuba. 2009.
	Tipologija		3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
	COBISS.SI-ID		23046695
2.	Naslov	SLO	Vloga cisteinskih katepsinov pri raku materničnega vratu
		ANG	Participation of cysteine cathepsins in cervical cancer network
	Opis	SLO	V tem predavanju, je vodja projekta, V. Stoka, prvič predstavila nov koncept bioloških mrež, v katere je vključila tudi cisteinske katepsine. V funkcijski mreži je izpostavila vlogo katepsina F pri raku materničnega vratu.
		ANG	In this lecture, the project leader, V. Stoka, firstly presented a new concept of biological networks, thus involving cysteine cathepsins. Particularly, the new role of human cathepsin F in cervical cancer, within a functional network, was highlighted.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje

	Objavljeno v		STOKA, Veronika, ANDREJAŠIČ, Miha, TURK, Dušan, TURK, Vito. Participation of cysteine cathepsins in cervical cancer network: [invited talk]. V: FEBS Workshop, Seefeld in Tirol, Austria, [September 5-10, 2009]. Protein modules and network in health and disease: a workshop dedicated to the memory of Hidesaburo Hanafusa: abstract book. [S.l.: s. n.], 2009, str. 70.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		22939943
3.	Naslov	SLO	Turk, Vito - Član uredniškega odbora Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics
		ANG	Turk, Vito - Editorial Board Member of Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics
	Opis	SLO	Opravlja recenzije manuskriptov poslanih v to revijo. V letu 2010 je postal Editor posebne izdaje Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics v čast nobelovcu C. deDuveju (ob njigovi 94 letnici).
		ANG	Reviewer of manuscripts submitted to Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics. In 2010 he was appointed as Editor of Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics, Special issue in honor of Nobel laureate C. deDuve (at his 94 birthday).
	Šifra		C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v		Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics. Turk, Vito (član uredniškega odbora 2004-). Amsterdam; London; New York; Oxford; Paris; Shannon; Tokyo: Elsevier. ISSN 1570-9639.
	Tipologija		4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID		512151833
4.	Naslov	SLO	Proteaze kot farmakološke tarče: trenutno stanje
		ANG	Proteases as pharmacological targets: current situation
	Opis	SLO	V tem predavanju je predstavljeno trenutno stanje proteoliznih encimov, s posebnim poudarkom na vseh 11 človeških katepsinih kot farmakoloških tarč. Delo temelji na naših konceptih o poteazah kot signalnih molekulah in novem konceptu strukturnih mrež.
		ANG	In this lecture, it was presented the current status regarding proteases enzymes with particular emphasis on all eleven human cathepsins as pharmacological targets. The work is based on our concepts about poteases as signaling molecules and the new concept of structural networks.
	Šifra		B.05 Gostujoči profesor na inštitutu/univerzi
	Objavljeno v		STOKA, Veronika. Proteases as pharmacological targets: current situation: invited talk. Buenos Aires: Fundacion Favaloro, 9. apr. 2010.
	Tipologija		3.14 Predavanje na tuji univerzi
	COBISS.SI-ID		23600167
5.	Naslov	SLO	XIth Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia
		ANG	XIth Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia
	Opis	SLO	Organizator znanstvenega srečanja in uredništvo mednarodnega zbornika
		ANG	Organizer of an international scientific meeting and editor of an international book.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		XIth Symposium on Proteinase Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia, August 30 - September 3, 2008, DOLINAR, Marko (ur.), STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2008. 92 str. ISBN 978-961-264-001-9. [COBISS.SI-ID 240492288]
	Tipologija		2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID		240492288

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Ocenjujemo, da je bilo delo projektne skupine dokaj uspešno. Del problematike je vključen tudi mednarodne sodelave. Raziskovalci so na tem projektu zadnjih treh letih imeli poleg člankov iz področja projekta tudi nekaj uglednih mednarodnih objav, ki sicer niso del vsebine tega projekta. Raziskovalci so vključeni v Center Odličnosti (CO CIPKeBiP), ki vključuje problematiko proteaz in drugih proteinov. Vodja projekta ter sodelavci so imela predavanja na mednarodnih in domačih konferencah, predstavili več posterjev in sodelovali pri organizaciji Mednarodne konference o proteazah v Portorožu (leta 2007, 2008, 2010).

Dela raziskovalcev na tem projektu so tudi citirana. Vodja projekta dr. Veronika Stoka ima v triletnem obdobju trajanja projekta do vključno leta 2010 skupaj 533 citatov, skupno število citatov pa je 1603, h-indeks 20 (vir Web of Science 20.4.2011) kar kaže na veliko odmevnost nosilca projekta. Tudi dela ostalih sodelavcev na projekta so zelo ugledno citirana.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Raziskave cisteinskih katepsinov so postale zanimive zaradi njihove vloge pri obolenjih kot so nevrodegeneracija, rak, osteoporoza, avtoimunska obolenja, pa tudi nekatera genska obolenja. Predložen projekt je obravnaval biokemijske procese razgradnje proteinov, imenovane tudi proteoliza, ki spada med atraktivna področja raziskav, na širšem področju biokemije in medicine. V teh procesih sodelujejo tudi cisteinski katepsini, med njimi katepsin F. Za ta encim je značilno, da se razlikuje v svoji primarni strukturi od ostalih katepsinov na N-terminalnem koncu proteina, kar omogoča vrsto novih spoznanj, pomembnih tako za njegovo karakterizacijo kot tudi njegovo vlogo v procesih razgradnje proteinov v normalnih in patoloških stanjih. Z raziskavami katepsina F na tem projektu dopolnujemo dosedanje znanje na področju cisteinskih katepsinov, ki že tečejo na Odseku na biokemijo in molekularno in strukturno biologijo na Institut Jožef Stefan. Pomemben doprinos k znanosti so publikacije, delo je teklo na doktorski disertaciji (eksperimentalni del zaključen). O rezultatih smo poročali poleg objav tudi na znanstvenih srečanjih v obliki predavanj ali posterjev, ter predavanji na tujih univerzah in inštitutih.

ANG

The research on cysteine cathepsins regained importance due to their role in several diseases such as neurodegeneration, cancer, osteoporosis, autoimmune diseases as well as genetic disorders. This project tackled an attractive field of research, named proteolysis, which is a widespread biochemical process that involves protein degradation, within the field of biochemistry and biomedicine. In this processes play an important role various cysteine cathepsins including cathepsin F. This enzyme differs from others cysteine cathepsins at its N-terminus. The new results contribute to better understanding of cysteine cathepsins and their role in protein degradation under physiological and pathological conditions. Moreover, the proposed project strengthened the current research on cysteine cathepsins at the Department of Biochemistry and Molecular and Structural Biology at the Jožef Stefan Institute. An important contribution to science was achieved through publications in international journals and academic activities namely, including PhD thesis (in preparation). In addition, it was an active participation of the research team in scientific meetings (lectures, posters) and lectures at foreign universities and research institutes.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Raziskave proteaz so izjemnega pomena v biokemiji, molekularni, celični in strukturni biologiji ter vodijo do novih odkritij na področju temeljnih raziskav. Vlaganja v take raziskave generirajo nova znanja in s tem širše ter bolj ustvarjalno okolje. To pa je pogoj za uspešno vključevanje Slovenije v globalizacijske procese in EU integracije ter trajnostni razvoj. Raziskovalci tega projekta že ves čas svojega dela doprinašajo k mednarodnem ugledu slovenske znanosti ter nacionalni identiteti.

Predložen projekt nedvomno spada med pomembne raziskave. Ob tem se vzgajajo odlični mladi raziskovalci, ki svoje znanje prenašajo v novo okolje, to je v farmacevtske tovarne (npr. Lek - član skupine Sandoz) ter druge raziskovalne laboratorije in univerze. Za uporabnike, to je predvsem farmacevtsko industrijo, pa so te raziskave izjemno pomembne tudi zaradi njihove vloge pri različnih boleznih. Zato predstavljajo dober način za identifikacijo tarč pri iskanju novih zdravil, npr. inhibitorjev encimske aktivnosti katepsinov. Te raziskave je pri nas do sedaj podpirala tako država kot tudi farmacevtska industrija, vključene pa so tudi v okvirne projekte

(FP) EU ter druge mednarodne sodelave.

ANG

Research in the field of proteases is of major importance in biochemistry, molecular, cellular and structural biology since they lead to many important discoveries. Investment in this topic will generate new knowledge which will improve the quality of life. This is important for the successful integration of Slovenia in the globalization process, EU integration and sustainable development. Members of the research team already contributed substantially in this direction. This proposal might be considered of strategic importance. Therefore, these conditions produce creative young researchers with knowledge which can be transferred to pharmaceutical companies i.e. Lek, a Sandoz company and other research laboratories and universities, as well. For the users, mainly pharmaceutical companies, the proposed research is also of outstanding importance, due to its role in several diseases. These enzymes represent an important disease-target to develop new chemotherapeutics, such as enzyme inhibitors. The research activities of the team were supported by the Slovenian Research Agency (ARRS) and pharmaceutical companies, as well. Moreover, we are also partners in European projects (FP) EU and other international projects.

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	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	

Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
Rezultat	
Uporaba rezultatov	

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	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	

G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
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	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo: 	☐	☐	☐	☐	

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:

Veronica Stoka	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseb RO

Kraj in datum:

Ljubljana,

21.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/32

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

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

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

AE-0F-62-C0-61-5D-89-E8-39-47-B3-75-50-7E-70-82-1B-89-04-67