

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/166

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0488
Naslov projekta	FUNKCIONALNA ANALIZA NEKODIRAJOČIH RNA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI
Vodja projekta	15813 Boris Rogelj
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.322
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	2451 ZAVOD BIOMEDICINSKA RAZVOJNO INOVACIJSKA SKUPINA
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
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

Po vzpostavitvi mišjega hemiparkinsonskega modela v letu 2008, smo se v letu 2009 osredotočili na pripravo le teh za poskus na mikročipih. Pri tem časovno zahtevnem delu projekta smo pripravili miške z lezijami 6-OHDA in jih žrtvovali v petih časovnih točkah (4h, 8h, 12h, 24h in 7dni). Pripravili smo od 6 do 9 živali za vsako časovo točko. Uspešnost lezij smo preverili pri 3 sedem dnevni živalih. Po barvanju substance nigre smo ugotovili, da sta imeli dve miški popolno lezijo, ena pa delno.

Naprej smo optimirali postopek izolacije celokupne RNA iz zamrznjenega možganskega tkiva s kompletom miRNeasy. Izvedli smo preliminarne izolacije celokupne RNA iz striatuma miši, tretiranih s 6-OHDA, z namenom oceniti količino in kakovost RNA. Koncentracijo RNA v izolatih smo ocenili spektrofotometrično in z analizo na sistemu Bioanalyser 2100 (Agilent). Izplen 10-20 µg celokupne RNA (pri 2-milimetrski rezini striatuma, ki tehta ~10 mg) zadošča za predvidene nadaljnje analize. Intaktnost izolirane RNA smo preverili z določitvijo vrednosti RIN (RNA Integrity Number) s sistemom Bioanalyser 2100: vsi testirani vzorci izkazujejo visoko kakovost RNA (tj. vrednosti RIN višje od 8). Ustrezno kakovost RNA v izolatih smo dodatno potrdili s primerjavo vsebnosti intaktne mRNA za gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenazo (GAPDH), konstitutivno izraženega gena, med različnimi vzorci z metodo kvantitativnega PCR.

Oblikovali smo oligonukleotidne začetnike za kvantifikacijo izražanja možgansko specifičnih snoRNA in potencialnih referenčnih genov ter njihovo uporabnost preverili v preliminarnih analizah s kvantitativnim PCR. Obenem smo oblikovali tudi oligonukleotidne začetnike za kvantifikacijo izražanja nabora kontrolnih genov, povezanih z vnetnim procesom in apoptozo, ki spremljata induciran propad dopaminergičnih nevronov ob aplikaciji 6-OHDA.

Po podrobnem študiju znanstvene literature smo kot primarno metodo za analizo izražanja miRNA izbrali miRNA-mikromreže pred metodami paralelnega določanja nukleotidnega zaporedja (next-generation sequencing). V ta namen smo se dogovorili s Centrom za funkcijsko genomiko in biočipe (CFGBC) Inštituta za biokemijo Medicinske fakultete v Ljubljani za sodelovanje pri projektu.

Tomaž Bratkovič se je v času med 18. in 24. aprilom 2009 udeležil tečaja »EMBO Practical Course on MicroRNA Profiling: From in-situ Hybridization to Next-Generation Sequencing«, ki je potekal v Laboratorijih Evropske organizacije za molekularno biologijo (EMBL) v Heidelbergu (Nemčija).

V letu 2010 smo se osredotočili na analizo izražanja ncRNA.

Pred samo analizo ncRNA smo, preverili izražanje nabora kontrolnih genov, povezanih z vnetnim procesom in apoptozo, ki spremljata induciran propad dopaminergičnih nevronov ob aplikaciji 6-OHDA. Na ta način smo ugotovili vzorce v katerih prihaja do sprememb.

V letu 2010 se je začela uveljavljati nova tehnologija za kvantifikacijo izražanja miRNA - NanoString. Po pregledu vseh možnih trenutnih tehnologij smo se odločili za NanoString zaradi pristopa, ki je naraven na kvantifikacijo zrele miRNA. Rezultati NanoString analize so pokazali na spremembe 8 miRNA, ki jih bomo v naslednjem letu verificirali in pogledali njihov pomen v regulaciji translacije.

Zaceli smo tudi kvantifikacijo izražanja možgansko specifičnih snoRNA in referenčnih genov.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V treh letih smo realizirali večji del zastavljenih ciljev, ce prav je projekt po velikosti bil mali. Uporabljen je bil kot izhodise za podben vecji projekt, ki bo finaliziral priceto delo.

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

Ni bilo sprememb programa raziskovalnega projekta.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Mutacije TDP-43 v familijalni in sporadici amiotrofici lateralni sklerozi
		ANG	TDP-43 mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.
	Opis	SLO	Publikacija, ki poroča o mutacijah v TDP-43, ki so ugotovljene pri pacientih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). TDP-43 je jedrski protein, katerega pglavitna znana funkcija je v metabolizmu RNA (spletkanje in izražanje mRNA, miRNA biogeneza), itn). Ugotovitev mutacij v TDP-43 nakazuje na pomen RNA pri neurodegenerativnih boleznih.
		ANG	This publication reports mutations of TDP-43 associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). TDP-43 is a nuclear protein, whose main known function is in metabolism of RNA (splicing and expression of mRNA, miRNA biogenesis, etc.). This finding suggests the increasing importance of RNA metabolism in neurodegenerative diseases.
	Objavljeno v	Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Buratti E, Baralle F, Durnall JC, Williams KL, de Bellerocche J, Mitchell JD, Leigh PN, Miller CC, Al-Chalabi A, Nicholson G, Shaw CE, 2008, Science, 319, 1668-1672.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	24798681	
2.	Naslov	SLO	Familijalna amiotrofična lateralna skleroza tipa 6 nastane zaradi mutacij RNA procesirajočega gena FUS
		ANG	Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6.
	Opis	SLO	Publikacija, ki poroča o mutacijah v FUS, ki so ugotovljene pri pacientih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). FUS je jedrski protein, katerega pglavitna funkcija je v metabolizmu RNA (spletkanje in izražanje mRNA, miRNA biogeneza), itn). Določitev mutacij v FUS in hkrati odkritje mutacij v TDP-43, drugem pomembnem proteinu pri ALS, kaže na funkcionalni pomen RNA procesiranja pri neurodegenerativnih boleznih.
		ANG	This publication reports mutations of FUS associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). FUS is a nuclear protein, whose main known function is in metabolism of RNA (splicing and expression of mRNA, miRNA biogenesis, etc.). This finding suggests the increasing importance of RNA metabolism in neurodegenerative diseases, especially as TDP-43, another ALS associated protein has similar characteristics.
	Objavljeno v	Vance C*, Rogelj B*, Hortobagyi T*, De Vos KJ*, Sreedharan J, Hu X, Wright P, Nishimura AL, Ganesalingam J, Tripathi V, Smith B, Ruddy D, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Bellerocche J, Gallo J-M, Miller CC and Shaw CE. Science, 323, 1208-1211. *deljeno prvo avtorstvo	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	22877479	
3.	Naslov	SLO	Napake v jedrnem transportu povzročijo akumulacijo TDP-43v citoplazmi
		ANG	Impairment of nuclear import causes cytoplasmic TDP-43 accumulation
	Opis	SLO	Ugotovili smo pot vnosa TDP-43 v jedro s pomočjo karioferina beta 1. Zmanjšanje izražanja jedrnih transportnih proteinov, ki so v kaskadi karioferina beta 1, povzroči kopičenje TDP-43 v citoplazmi. Pri pregledu izražanja jedrnih transportnih proteinov v tkivih pacientov z FTLD smo ugotovili, da je izražanje proteina CAS (cell apoptosis susceptibility protein) bistveno manjše, kar lahko vpliva na kopičenje TDP-43 v citoplazmi. Ta ugotovitev nakazuje, da so motnje v jedrskem transportu TDP-43 eden od temeljnih vzrokov za TDP-43 proteinopathies.
		ANG	We have identified that TDP-43 is imported into the nucleus via the Karyopherin beta 1 pathway and that knockdown of members of the pathway can lead to cytoplasmic accumulation of TDP-43. We have also observed that one of the members of the pathway, CAS (cell apoptosis susceptibility protein) is greatly reduced in the post-mortem brain tissue of patients who had FTLD, which may be one of the reasons for cytoplasmic TDP-43 accumulation in this disease. This finding suggests that the disturbance in the nuclear transport of TDP-43 could be one of the root causes of TDP-43 proteinopathies.

	Objavljeno v		Nishimura AL*, Župunski V*, Troakes C, Kathe C, Fratta P, Howell M, Gallo J-M, Hortobágyi T, Shaw CE and Rogelj B, 2010, Nuclear import impairment causes cytoplasmic TDP-43 accumulation and is associated with frontotemporal lobar degeneration, Brain, 133, 1763-1771.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23645223
4.	Naslov	SLO	X11beta resi poskodbe spomina pri APPswe Tg2576 misjem modelu Alzheimerjeve bolezni
		ANG	X11β rescues memory deficits in Alzheimer's disease APPswe Tg2576 mice.
	Opis	SLO	Procesi, ki zmanjšujejo količino cerebralnega Aβ, so možne tarče za terapijo Alzheimerjeve bolezni. X11β je nevronske adaptorski protein, ki se veže na znotrajcelično domeno amiloidnega prekursorskega proteina. V tem članku poročamo, da je zmanjšanje cerebralnega Aβ in sočasno izražanje X11β povezano z normalizacijo učenja pri starih APPswe Tg2576 miškah, ki so model amiloidne patologije Alzheimerjeve bolezni. Objavljena odkritja podpirajo hipotezo, da je modulacija funkcije X11β lahko terapevtskega pomena za Alzheimerjevo bolezen.
		ANG	Routes for lowering cerebral Abeta levels represent potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. X11β is a neuronal adaptor protein that binds to the intracellular domain of APP. We report that X11β-mediated reduction in cerebral Aβ is associated with normalisation of cognition in aged APPswe Tg2576 transgenic mice. Overexpression of X11β itself has no detectable adverse effects upon mouse behaviour. These findings support the notion that modulation of X11β function represents a therapeutic target for Aβ-mediated neuronal dysfunction in Alzheimer's disease.
	Objavljeno v		Mitchell JC, Ariff BB, Yates DM, Lau KF, Perkinson MS, Rogelj B, Stephenson JD, Miller CC, McLoughlin DM, 2009, X11β rescues memory and long-term potentiation deficits in Alzheimer's disease APPswe Tg2576 mice. Human Molecular Genetics. Issue 23, Vol. 18 (2009), str. 4492-4500
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		22913319	
5.	Naslov	SLO	Izražanje živčnega X11{alpha} preprečuje spominske motnje v transgenem misjem modelu Alzheimerjeve bolezni
		ANG	Expression of the neuronal adaptor protein X11{alpha} protects against memory dysfunction in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease.
	Opis	SLO	X11 alpha je živčno specifični adaptorski protein, ki veže prekursorski protein beta amyloida (APP). Cezmerno izražanje X11 alpha zmanjša tvorbo Abeta, vendar do sedaj ni bilo se znano, če tudi sciti pred z Abeta-povezanimi spominskimi poskodbami. Z krizanjem mišk, ki cezmerno izražajo AbetaPP-Tg2576 in X11alpha smo pokazali, da X11alpha lahko tudi zavira spominske poskodbe Abeta. To pomeni, da je lahko X11alpha tarča za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni.
		ANG	X11alpha is a neuronal-specific adaptor protein that binds to the amyloid-beta protein precursor (AbetaPP). Overexpression of X11alpha reduces Abeta production but whether X11alpha also protects against Abeta-related memory dysfunction is not known. To test this possibility, we crossed X11alpha transgenic mice with AbetaPP-Tg2576 mice. X11alpha reduced brain Abeta levels and corrected spatial reference memory defects in aged X11alpha/AbetaPP double transgenics. Thus, X11alpha may be a therapeutic target for Alzheimer's disease.
	Objavljeno v		Mitchell JC, Perkinson MS, Yates DM, Lau KF, Rogelj B, Miller CC and McLoughlin DM, 2010, Journal of Alzheimer's disease, 20, 31-36.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		23644967	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	TDP-43 V SPORADICNI IN FAMILIJALNI ALS
		ANG	TDP-43 IN SPORADIC AND FAMILIAL ALS

Opis	SLO	Nedavno smo odkrili mutacije TARDBP gena v eni familiji z ALS. Vabljeni predavanja na tej konferenci mi je omogočila predstavitev naših raziskav slovenskim in tujim znanstvenikom, ki delajo na ALS.
	ANG	We have recently identified a TARDBP mutation (the gene encoding TDP-43) in a single familial ALS kindred. By being invited to this conference I shared our findings with the Slovenian and international scientists working on ALS.
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis with the 24th Dr. Janez Faganel Memorial Lecture Ljubljana, 19-20 September 2008 ISBN 978-961-91190-6-8 Rehabilitacija, Letnik VII / supplement 4. september 2008	
Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)	
COBISS.SI-ID	22912807	
2. Naslov	SLO	Mutacije TDP-43 v familijalni in sporadici amiotrofici lateralni sklerozi
	ANG	TDP-43 mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis
Opis	SLO	ALS je fatalna bolezen motoricnih nevronov, ki jo patološko lahko opisemo s prisotnostjo ubikvitiniranih TDP-43 inkluzij. Mi smo odkrili mutacije v TDP-43 pri sporadici in familijalnih vzorcih. V in vitro poskusih mutante TDP-43 bolj agregirajo. V in vivo poskusih, kjer smo gen ubrizgali v piscancji embrio pa prihajajo apoptoze in upocanitve v razvoju. Glede na funkcijo TDP-43 v metabolizmu RNA, tale objava povečuje potrebo po razumevanju metabolizma RNA pri neurodegenerativnih boleznih.
	ANG	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disorder characterized pathologically by ubiquitinated TAR DNA binding protein (TDP-43) inclusions. We identified mutations in TDP-43 in sporadic and familial ALS cases. Mutant forms of TDP-43 fragmented in vitro more readily than wild type and, in vivo, caused neural apoptosis and developmental delay in the chick embryo. As TDP is associated with RNA processing this paper indicates the increasing importance of understanding the RNA biology in neurodegenerative diseases.
Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
Objavljeno v	Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Buratti E, Baralle F, Durnall JC, Williams KL, de Belleruche J, Mitchell JD, Leigh PN, Miller CC, Al-Chalabi A, Nicholson G, Shaw CE, 2008, Science, 319, 1668-1672.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	24798681	
3. Naslov	SLO	Pomen proteinov, ki procesirajo RNA pri neurodegenerativnih boleznih
	ANG	Importance of RNA processing proteins for neurodegeneration
Opis	SLO	ALS je fatalna bolezen motoricnih nevronov, pri kateri so prisotne ubikvitinirane TDP-43 inkluzije. V letu 2008 smo odkrili mutacije v TDP-43 pri sporadici in dednih vzorcih. V letu 2009 pa smo odkrili mutacije FUSa. Oba proteina imata pomembno vlogo v metabolizmu RNA, zato se raziskave usmerjajo v iskanje vzrokov neurodegenerativnih bolezni povezanih z okvarami RNA metabolizma .
	ANG	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disorder characterized pathologically by ubiquitinated TAR DNA binding protein (TDP-43) inclusions. In 2008 we identified mutations in TDP-43 in sporadic and familial ALS cases. In 2009 we identified mutations in FUS also associate with ALS. Both proteins are involved in RNA processing and they indicate the increasing importance of understanding the RNA biology in neurodegenerative diseases.
Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
Objavljeno v	Vance C*, Rogelj B*, Hortobagyi T*, De Vos KJ*, Sreedharan J, Hu X, Wright P, Nishimura AL, Ganesalingam J, Tripathi V, Smith B, Ruddy D, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleruche J, Gallo J-M, Miller CC and Shaw CE. Science, 323, 1208-1211. *deljeno prvo avtorstvo	

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	22877479
4.	Naslov	<i>SLO</i> TDP-43 in FUS v amiotrofični lateralni sklerozi
		<i>ANG</i> TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis
	Opis	<i>SLO</i> Vabljeni predavanja na slovenski nevroznanstveni konferenci 2009. ALS je fatalna bolezen motoričnih nevronov, pri kateri so prisotne ubikvitinirane TDP-43 inkluzije. V letu 2008 smo odkrili mutacije v TDP-43 pri sporadičnih in dednih vzorcih. V letu 2009 pa smo odkrili mutacije FUSa. Oba proteina imata pomembno vlogo v metabolizmu RNA, zato se raziskave usmerjajo v iskanje vzrokov neurodegenerativnih bolezni povezanih z okvarami RNA metabolizma.
		<i>ANG</i> Invited talk given at the Conference of Slovenian Neuroscience association. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disorder characterized pathologically by ubiquitinated TAR DNA binding protein (TDP-43) inclusions. In 2008 we identified mutations in TDP-43 in sporadic and familial ALS cases. In 2009 we identified mutations in FUS also associated with ALS. Both proteins are involved in RNA processing and they indicate the increasing importance of understanding the RNA biology in neurodegenerative diseases.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	ROGELJ, Boris. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis : [invited talk]. V: KORITNIK, Blaž (ur.), OSREDKAR, Damjan (ur.). Sinapsa Neuroscience Conference '09, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 26th - 29th September 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Sinapsa, Slovenian Neuroscience Association, 2009, str. 28. [COBISS.SI-ID 23059239]
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)
COBISS.SI-ID	23059239	
5.	Naslov	<i>SLO</i> Mutacije TDP-43 povzročajo amiotrofično lateralno sklerozo: vpogled v molekularne osnove bolezni
		<i>ANG</i> TDP-43 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis and insights into molecular mechanisms of disease
	Opis	<i>SLO</i> Vabljeni predavanja na konferenci mednarodnega združenja za nevrokemijo v Busanu, Južna Koreja 2009. Predavanje je bilo zasnovano na odkritju, da mutacije v TDP-43 povzročajo amiotrofično lateralno sklerozo. Obravnavalo je nova odkritja o vezavi TDP-43 na RNA in pomen za neurodegenerativne bolezni kot so ALS, frontotemporalna lobarna degeneracija in Alzheimerjeva bolezen.
		<i>ANG</i> Invited talk given at the International Society for Neurochemistry meeting in Busan, South Korea 2009. The talk was based on the association of TDP-43 mutations with amyotrophic lateral sclerosis. Novel RNA binding properties of TDP-43 were discussed and related to neurodegenerative diseases such as ALS, fronto temporal dementia and Alzheimer's disease.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	ROGELJ, Boris. TDP-43 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis and insights into molecular mechanisms of disease = Boris Rogelj : [presented at 22nd Biennial Meeting of the ISN/APSN, 23-28 August 2009, Busan, South Korea]. J. Neurochem., 2009, vol. 110, suppl. 2, str. 134-135.
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)
COBISS.SI-ID	22913063	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

--

Glavni cilj tega projekta je bil raziskati funkcijo nekodirajočih RNA v Parkinsonovi bolezni. V zadnjih nekaj letih se je povečala zavest o pomembnosti nekodirajočih RNA in metabolizma RNA za biološke procese. Z razvojem novih tehnik in tehnologij se lahko usmerimo na vlogo RNA v bioloških procesih in pri boleznih, kot so nevodegeneracija. Zelo velik pomen RNA dokazuje veliko število vplivnih znanstvenih publikacij in Nobelova nagrada s področja fiziologije in medicine iz leta 2006, ki je bila dodeljena za odkritje RNA interference. Ta projekt bo zagotovil boljše razumevanje molekularnih mehanizmov, povezanih z ncRNA v Parkinsonovi bolezni in opredelil nove cilje za terapevtske intervencije, mogoče z uporabo hitro razvijajočih se terapij, zasnovanih na RNA.

ANG

The main aim of this project was to investigate the function of non-coding RNAs in Parkinson's disease. In the recent years there is increasing awareness of the importance of non-coding RNAs and RNA metabolism for the biological processes. With the advent of new techniques and technologies we are able to focus on the role of RNA in biological processes and disease. Beside the numerous high impact scientific publications, 2006 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded for the discovery of RNA interference. Beside providing better understanding of the ncRNA related molecular mechanisms in Parkinson's disease, this project will define new targets for therapeutic intervention possibly using the rapidly developing RNA-based therapies.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Pomembnosti nekodirajočih RNA v urejanju bioloških in patoloških procesov je vse bolj priznana. Predloženi projekt spada na področje osnovnih medicinskih znanosti in njegov cilj je raziskati molekularni mehanizem Parkinsonove bolezni na nivoju nekodirajočih RNA. V Sloveniji je okoli 4.000 bolnikov, ki imajo Parkinsonovo bolezen in je po Alzheimerjevi bolezni druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, povezana s staranjem. Ta projekt je omogočil pricetek raziskovanje, s katerim se bo v Sloveniji povečalo in poglobilo raziskovanje na področju molekularnih nevroznanosti. Funkcijo nekodirajočih RNA raziskujejo tudi na drugih področjih biomedicine in s pričetkom tega projekta prinašamo v Slovenijo nekaj praktičnega znanja in izkušenj. S tem projektom so začele sodelovati štiri Slovenske inštitucije, poleg tega pa razvijamo tudi mednarodno sodelovanje z MRC Centrom za nevrodegeneracijske raziskave s King's College v Londonu ter MRC laboratorijem za molekularno biologijo iz Cambridgea.

ANG

There is increasing awareness of the importance of non-coding RNAs in the regulation of biological and pathological processes. The proposed project is a basic medical sciences project which aims to investigate the molecular mechanism of Parkinson's disease at the level of non-coding RNAs. There are about 4000 Parkinson's disease patients in Slovenia and after Alzheimer's disease it is the second most common neurodegenerative disease associated with old age. This project will enable some cutting-edge research to expand molecular neurosciences research in Slovenia. Furthermore, the function of non-coding RNAs is being researched in other biomedical fields and this project would bring some of the know-how to Slovenia, thus enabling the expansion of the technology to research Alzheimer's disease. Additionally, we are developing the collaboration between the four applicant institutions in Slovenia, with the MRC Center for Neurodegeneration Research from King's College London, UK, and MRC Laboratory of Molecular Biology from Cambridge, UK.

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"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, 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/varovanje 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	

F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> 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	<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:					

Komentar

--

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

1.	Sofinancer	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje	EUR

		trajanja projekta je znašala:	
		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:

Boris Rogelj	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

22.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/166

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
45-03-61-96-31-4C-B6-F3-F2-6F-AC-84-D1-CB-76-67-56-81-E9-5F