

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/95



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-4296
Naslov projekta	Vloga GPCR receptorjev in integrinov v razvoju B limfocitov v kostnem mozgu
Vodja projekta	23421 Kristina Nadrah
Tip projekta	Z Podoktorski projekt
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	09.2011 - 08.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Razvoj B limfocitov v kostnem mozgu poteka preko več razvojnih stopenj, ki jih označuje izražanje različnih površinskih receptorjev. Eden najpomembnejših je citokinski receptor CXCR4, katerega površinsko izražanje se med dozorevanjem B limfocitov zmanjšuje, kar pripomore k izplavljanju bolj zrelih stopenj v periferno kri. SOCS3 protein (zaviralec citokinskega signaliziranja, suppressor of cytokine signaling) zavira signaliziranje mnogih citokinskih receptorjev. Njegovo izražanje v B limfocitih se med dozorevanjem povečuje. V živalskem modelu s pomanjkanjem SOCS3 (MMTV-Cre SOCS3^{fl/fl}) so ugotavljali nabiranje nezrelih B limfocitov v kostnem mozgu in njihovo manjše izplavljanje v kri. Pomanjkljivost tega modela je,

da MMTV promotor ni specifičen le za B linijo. Zato smo v živalskem modelu s pomanjkanjem SOCS3 izključno v B limfocitih (Mb1-Cre SOCS3^{fl/fl}) preverili, ali SOCS3 protein vpliva na izražanje CXCR4 na površini nezrelih oblik B limfocitov ter ali prisotnost/odsotnost SOCS3 vpliva na izstop nezrelih B limfocitov v periferno kri, kjer poteka nadaljnje dozorevanje. Ugotovili smo, da SOCS3 ne vpliva na izražanje CXCR4 niti na izstopanje B limfocitov iz kostnega mozga na periferno kri. Kanabinoidni receptor 2 (CB2) se izraža v hematopoetičnih celicah, pa tudi v perifernih tkivih. Polimorfizmi v *Cnr2* genu pri postmenopavznih ženskah so povezani z večjo verjetnostjo pojava osteoporoze. Podobno so ugotovili tudi pri miših s pomanjkanjem *Cnr2* gena. Postavili smo hipotezo, da ima CB2 receptor vlogo pri razporejanju vnetnih monocitov (LY6C^{hi}, domnevno prekursorji osteoklastov) iz kostnega mozga v periferno kri, vranico in preostale organe. Ob pomanjkanju receptorja se v kostnem mozgu nabirajo prekursorji osteoklastov, kar bi lahko vodilo v osteoporozo. Analizirali smo miši s pomanjkanjem CB2 receptorja (CB2^{-/-}), vendar ni bilo razlik v številu LY6C^{hi} monocitov v kostnem mozgu, vranici in krvi med divjim tipom in knock-out miškami, prav tako ni bilo razlik v mešanih kimerah divjega tipa in knock-out celic. Pomanjkanje razlik bi lahko bilo posledica prevladujočega vpliva citokinskega receptorja CCR2, ki posreduje izstopanje LY6C^{hi} monocitov iz kostnega mozga ob vnetju. Zato smo analizirali miši s pomanjkanjem obeh receptorjev (CB2^{-/-}CCR2^{-/-}) ter kontrolne miši (CCR2^{-/-}), vendar razlik v izplavljanju LY6C^{hi} monocitov iz kostnega mozga ni bilo. Da bi izničili morebiten vpliv pomanjkanja CB2 in CCR2 receptorja v nehematopoetičnih celicah, smo pripravili mešane kimere (knock-out: CD45.2⁺CB2^{-/-}CCR2^{-/-} : CD45.1⁺CB2^{+/+}CCR2^{+/+} in kontrolne CD45.2⁺ CCR2^{-/-} : CD45.1⁺ CCR2^{+/+}). LY6C^{hi} monociti s pomanjkanjem CB2 in CCR2 receptorja so se v primerjavi z LY6C^{hi} monociti le s pomanjkanjem CCR2 receptorja pomembno manj izplavljali iz kostnega mozga v kri. Potrebne bodo nadaljnje raziskave mehanizma ter merjenje kostne gostote pri miših s pomanjkanjem obeh receptorjev.

ANG

Development of B lymphocytes in bone marrow (BM) is characterized by several developmental stages which are defined by expression of different surface receptors. One of the most important receptors is a cytokine receptor CXCR4. Its surface expression is diminished during differentiation of B cells. This facilitates egress of B cells into peripheral blood. SOCS3 protein (suppressor of cytokine signaling) suppresses signaling of many cytokine receptors. Its expression in B cells is increasing with B cell differentiation. In an animal model where B cells (among other cells) lack SOCS3 (MMTV-Cre SOCS3^{fl/fl}) a 2-fold retention of immature B cells in BM was observed. A disadvantage of this model is the non-specificity of MMTV promotor which is expressed in other hematopoietic and non-hematopoietic cell types which could affect the findings. Therefore, we used an animal model with a lack of SOCS3 only in B cells (Mb1-Cre SOCS3^{fl/fl}) and examined whether SOCS3 protein influences the surface expression of CXCR4 in immature B cells and if presence or absence of SOCS3 influences egress of B lymphocytes from BM into periphery. We found that SOCS3 has no influence on CXCR4 surface expression nor egress from BM. There was no accumulation of B cells in BM in contrast to previously published findings. Cannabinoid receptor 2 (CB2) is expressed on hematopoietic cells and in some peripheral tissues. Polymorphisms in *Cnr2* gene in postmenopausal women are connected with a greater propensity of osteoporosis. Similar phenotype was noted in CB2 knock-out mice. We hypothesized that CB2 has a role in distribution of LY6C^{hi} monocytes (possible osteoclast precursors) from BM to periphery. Lack of this receptor would thus lead to accumulation of osteoclast precursors which could lead to osteoporosis. We analyzed CB2 knock-out mice, but found no differences in distribution of LY6C^{hi} monocytes between BM and periphery (blood, spleen). Thus, to exclude the contribution of non-hematopoietic cells and to put wild-type and knock-out cells in competition we prepared mixed BM chimeras from knock-out and wild-type mice, but found no differences in distribution. Lack of differences could result from the influence of CCR2 receptor which is the main cytokine receptor mediating egress of LY6C^{hi} monocytes from BM during inflammation. Thus we analyzed double knock-out mice (CB2^{-/-}CCR2^{-/-}) and single knock-out controls

(CCR2^{-/-}), but found no significant differences. To exclude the contribution of non-hematopoietic cells and to put control and knock-out cells in competition we prepared mixed BM chimeras (knock-out: CD45.2⁺CB2^{-/-}CCR2^{-/-} : CD45.1⁺CB2^{+/+}CCR2^{+/+} and controls CD45.2⁺ CCR2^{-/-} : CD45.1⁺ CCR2^{+/+}). Double knock-out LY6C^{hi} monocytes egressed significantly less from BM than the single knock-out controls. More research will be necessary to elucidate the mechanism of this effect and to determine whether lack of both receptors influences bone density in mice.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Vloga SOCS3 v površinskem izražanju in funkciji CXCR4

Raziskovalna hipoteza

Razvoj B limfocitov v kostnem mozgu poteka preko več razvojnih stopenj, ki jih označuje izražanje različnih površinskih receptorjev. Eden najpomembnejših receptorjev je citokinski receptor CXCR4, katerega površinsko izražanje se med dozorevanjem B limfocitov zmanjšuje, kar pripomore k izplavljanju bolj zrelih stopenj v periferno kri. SOCS3 protein (zaviralec citokinskega signaliziranja, *suppressor of cytokine signaling*) zavira signaliziranje mnogih citokinskih receptorjev. Njegovo izražanje v B limfocitih se med dozorevanjem povečuje. Mišji B limfociti IgD⁻ s pomanjkanjem SOCS3 proteina (MMTV-Cre SOCS3^{fl/fl}) so se nabirali v kostnem mozgu, kar nakazuje na moteno izplavljanje v kri, prav tako pa so pospešeno migrirali proti ligandu CXCL-12, kar nakazuje na moteno znotrajcelično signaliziranje in moteno internalizacijo CXCR4 po vezavi liganda CXCL-12.

Opis raziskovanja in rezultati

Ker MMTV ni specifičen le za B limfocite, smo uporabili bolj specifično rekombinazo pod promotorjem *mb1* (Mb1-Cre SOCS3^{fl/fl}), ki se izraža le v B limfocitih. Analizirali smo celično sestavo kostnega mozga, krvi in vranice miši s pogojnim pomanjkanjem SOCS3 v B limfocitih v primerjavi s kontrolno skupino (Mb1-Cre SOCS3^{+/+}) s pretočno citometrijo in ugotovili, da se izplavljanje B limfocitov iz kostnega mozga v periferne organe (vranica, kri) ne razlikuje med skupino s pomanjkanjem SOCS3 in kontrolno skupino. Celice v kostnem mozgu prehajajo v periferno kri preko sinusoidov, zato smo sinusoidno frakcijo B limfocitov označili z intravensko injekcijo fluorescenčno označenega protitelesa proti CD19 ter s pretočno citometrijo merili delež označenih celic. Razlik med obema skupinama miši ni bilo, zato smo sklepali, da SOCS3 protein ne vpliva na porazdeljevanje B limfocitov med parenhimom in sinusoidi v kostnem mozgu. Da bi lahko opazovali gibanje B limfocitov v realnem času pri živih miškah, smo uporabili dvofotonski mikroskop. B limfociti so izražali zeleni fluorescenčni protein (GFP), zato smo jih lahko spremljali v realnem času. Opazovali smo gibanje, hitrost ter obliko celic v kostnem mozgu lobanje ter ugotovili, da ni statistično pomembnih razlik v hitrosti, obliki in prepotovani poti B limfocitov.

V in vitro sistemu smo s pretočno citometrijo kvantificirali internalizacijo CXCR4 po interakciji s CXCL-12 in ugotovili, da ni pomembnih razlik med B limfociti s pomanjkanjem SOCS3 in kontrolnimi B limfociti. Da bi izključili morebiten vpliv celic nehematopoietičnega izvora, smo pripravili mešane kimere kostnega mozga (CD45.2⁺ Mb1-Cre SOCS3^{fl/fl} : CD45.1⁺ Mb1^{+/+} SOCS3^{+/+}) in preverili sestavo kostnega mozga, krvi in vranice. Tudi tu nismo opazili razlik v porazdeljevanju B limfocitov s pomanjkanjem SOCS3 in kontrolnih B limfocitov med kostnim mozgom in perifernimi organi.

Da bi lahko neposredno primerjali razliko, ki ga povzroči SOCS3 protein v B limfocitih, če se njegovo izražanje poveča, smo uporabili pristop vnosa gena za SOCS3 ali praznega vektorja z retrovirusno transdukcijo v celičnih linijah M12 (nesmrtna linija nezrelih limfocitov B) in A70 (nesmrtna preB celična linija). Izražanje vnesenih genov na ravni

proteina smo preverili s pretočno citometrijo, saj so vnešeni vektorji vsebovali gen za humani CD4, ki se je izražal na površini celic. Celice smo stimulirali s CXCL-12, vendar nismo opazili razlik v internalizaciji CXCR4 med celicami, ki so izražale vneseni SOCS3 protein in tistimi, ki smo jim vnesli le prazni vektor (le hCD4 označevalec). Ker te celične linije izražajo majhne količine lastnega SOCS3, kar bi lahko vplivalo na rezultat testiranja, smo pripravili tudi celične linije proB limfocitov iz kostnega mozga kontrolne skupine (Mb1-Cre SOCS3^{+/+}) in skupine s pomanjkanjem SOCS3 (Mb1-Cre SOCS3^{-/-}) z retrovirusnim vnosom v-abl gena v sveže izolirani kostni mozeg, ki smo ga gojili v prisotnosti IL-7 citokina. Kultura celic je izražala naslednje površinske receptorje: CD19+B220+IgM-IgD-CD93+CD43+, kar jih uvršča med nezrele oblike proB/preB. S kvantitativnim PCR SOCS3 gena smo potrdili prisotnost/odsotnost gena *Socs3*. V proB/preB limfocite brez SOCS3 smo z retrovirusno transdukcijo vnesli gen za SOCS3 ali prazni vektor. Celice smo stimulirali s CXCL-12, vendar ponovno nismo opazili razlik v internalizaciji CXCR4 med celicami, ki so izražale vneseni SOCS3 protein in tistimi, ki smo jim vnesli le prazni vektor.

Ključne ugotovitve in učinki raziskovalnega projekta

Ključna ugotovitev tega dela projekta je, da SOCS3 protein ne vpliva na izražanje in funkcijo CXCR4 receptorja, kot je bilo predlagano na področju razvoja B limfocitov (Immunity, 2007, 27(5):811-23.). To smo potrdili z več metodami, tudi z dvofotonsko mikroskopijo v realnem času. Svoje ugotovitve pripravljamo za objavo.

2. Vloga CB2 receptorja pri izplavljanju monocitov iz kostnega mozga

Raziskovalna hipoteza

Kanabinoidni receptor 2 (CB2) se izraža v hematopoetičnih celicah, pa tudi v perifernih tkivih. Polimorfizmi v *Cnr2* genu pri postmenopavznih ženskah so povezani z večjo verjetnostjo pojava osteoporoze. Podobno so ugotovili tudi pri miših s pomanjkanjem *Cnr2* gena, le da je osteoporoza nastopila kasno – pri 52 tednih. Postavili smo hipotezo, da ima CB2 receptor vlogo pri razporejanju vnetnih monocitov (LY6C^{hi}, domnevno prekurzorji osteoklastov) iz kostnega mozga na periferijo (periferna kri, vranica, preostali organi) ter da je učinek receptorja majhen, saj spremembe v kostni gostoti postanejo zaznavne šele po 1 letu pri miših. Če receptorja ni, se v kostnem mozgu nabirajo prekurzorji osteoklastov, kar posledično lahko vodi v osteoporozo.

Opis raziskovanja in rezultati

Analizirali smo miši s pomanjkanjem CB2 receptorja (CB2^{-/-}), vendar ni bilo statistično pomembnih razlik v številu LY6C^{hi} monocitov v kostnem mozgu, vranici in krvi med divjim tipom in knock-out miškami. Ker gre za globalno pomanjkanje CB2 receptorja, smo pripravili mešane kimere kostnega mozga (knock-out: CD45.2⁺CB2^{-/-}: CD45.1⁺CB2^{+/+} in divji tip CD45.2⁺CB2^{+/+}: CD45.1⁺CB2^{+/+}), kjer je vpliv pomanjkanja CB2 receptorja v nehematopoetičnih celicah izničen. S pretočno citometrijo smo analizirali kostni mozeg, periferno kri in vranico. Tudi tu ni bilo statistično pomembnih razlik v porazdeljevanju LY6C^{hi} monocitov med kostnim mozgom, periferno krvjo in vranico.

Glavni receptor, ki posreduje izstopanje LY6C^{hi} monocitov iz kostnega mozga ob okužbi je sicer CCR2 (ligand je CCL-2). Ker je CCR2 receptor prevladujoč pri uravnavanju izplavljanja LY6C^{hi} monocitov iz kostnega mozga in bi zaradi tega ne mogli zaznati majhnega doprinosa CB2 receptorja, smo analizirali miši brez CB2 in CCR2 (CB2^{-/-}CCR2^{-/-}) ter kontrolne miši s pomanjkanjem CCR2 receptorja (CCR2^{-/-}). Tu prav tako statistično pomembnih razlik v izplavljanju LY6C^{hi} monocitov ni bilo, zato smo pripravili mešane kimere kostnega mozga (knock-out: CD45.2⁺CB2^{-/-}CCR2^{-/-}: CD45.1⁺CB2^{+/+}CCR2^{+/+} in kontrolne CD45.2⁺CCR2^{-/-}: CD45.1⁺CCR2^{+/+}), da bi izničili vpliv pomanjkanja CB2 in CCR2 receptorja v nehematopoetičnih celicah. LY6C^{hi}

monociti s pomanjkanjem CB2 in CCR2 receptorja so se v primerjavi z LY6C^{hi} monociti le s pomanjkanjem CCR2 receptorja manj izplavljali iz kostnega mozga v kri.

Preverili smo tudi, ali se LY6C^{hi} monociti zadržujejo v sinusoidih oz. ali prisotnost CB2 oz. CCR2 vpliva na porazdeljevanje LY6C^{hi} monocitov med lumnom sinusoida in parenhimom kostnega mozga. To smo preverili tako, da smo mišim intravensko vbrizgali fluorescenčno označeno protitelo za CD45 in počakali 2 minuti, da se je protitelo razporedilo po krvnem obtoku, zaradi omejene difuzije pa v tako kratkem času ni prodrlo globlje v parenhim kostnega mozga. Ugotovili smo, da se LY6C^{hi} monociti ne zadržujejo v sinusoidih, prav tako smo to potrdili z imunofluorescenčnim mikroskopiranjem.

Ker gre za blag fenotip, smo v matične hematopoetične celice z retrovirusno transdukcijo vnesli *CNR2* gen ali kontrolni vektor ter s tako spremenjenimi matičnimi

hematopoetičnimi celicami pripravili polne himere kostnega mozga. Pri LY6C^{hi} monocitih s prekomernim izražanjem CB2 receptorja je bila zmožnost izplavljanja iz kostnega mozga približno petkrat večja od tistih, ki so prejele le kontrolni vektor, kar nakazuje, da ima CB2 receptor pomembno vlogo pri izplavljanju LY6C^{hi} monocitov iz kostnega mozga.

Ta del projekta še ni bil zaključen ob izteku projekta, saj bo potrebno tudi staranje miši CB2^{-/-}CCR2^{-/-} ter evaluacija njihove kostne gostote ob enem letu starosti, prav tako tudi kvantifikacija izločanja CCL-2 v kostnem mozgu. Ko bo dokončano eksperimentalno delo, načrtujemo objavo članka iz tega dela projekta.

Sodelovanje s tujimi partnerji

Projekt sem izvedla na Univerzi Yale v laboratoriju Joao Pereira. Univerza Yale je za eksperimentalno delo ponudila odlične pogoje in dostop do vrhunskih aparatov (pretočni citometri, fluorescenčni mikroskop, dvofotonski mikroskop, oddelek za živali, polno opremljen laboratorij). Poleg tega sem imela možnost diskusije o raziskovalnih temah s priznanimi strokovnjaki na oddelku za imunobiologijo ter s strokovnjaki, ki so tedensko predstavljali svoje neobjavljeno raziskovalno delo v obliki seminarjev. Svoje delo sem tudi predstavila na letnih srečanjih oddelka za imunobiologijo ter v obliki predavanja »Research in progress« ob koncu mojega dela na Univerzi Yale. V času projekta sem opravila številne izobraževalne tečaje za delo z živalmi, pretočno citometrijo, uporabo obsevalnika ipd.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Ocenjujem, da je bil projekt realiziran uspešno.

V prvem delu smo uspešno zaključili raziskavo vpliva SOCS3 na izražanje in funkcijo CXCR4 ter posledično na porazdeljevanje B limfocitov med kostnim mozgom in periferijo. Iz tega dela pripravljamo članek. V drugem delu pa smo opravili obsežno raziskovalno delo na področju vloge LY6C^{hi} monocitov in njihovih prekurzorjev v organizaciji kostnega mozga ter prispevka k osteoporozi. V tem delu je potrebnih še nekaj eksperimentov, ki zaradi časovne omejitve niso bili še opravljeni (staranje mišk na najmanj 52 tednov), nato pa bomo tudi tu pripravili članek.

Cilj projekta je bil tudi osvojitve naj sodobnejših raziskovalnih tehnik in prenos v Slovenijo. Raziskovalno delo je potekalo na Univerzi Yale v ZDA, kjer sem imela dostop do vrhunske opreme ter možnost izobraževanja za delo na tej opremi. Med novimi veščinami, ki sem jih osvojila, sodijo QPCR, delo s pretočnimi citometri (LSRII, Stratedigm), analizo podatkov pretočne citometrije (FlowJo, Diva), delo z laboratorijskimi živalmi (glodalci), priprava kimer neposredno iz izoliranega kostnega mozga ter iz matičnih celic, ki jim s transdukcijo vstavimo zelene gene, iradiacija živali, uporaba fluorescenčnega in dvofotonskega mikroskopa, tehnike celične kulture in imortalizacija celic.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

V preliminarnih poizkusih se je izkazalo, da integrinski receptorji aLb2 nimajo statistično pomembnega vpliva na razporejanje nezrelih oblik B limfocitov v kostnem mozgu. Zato smo se osredotočili na interakcijo CXCR4 s SOCS3 proteinom. Z uporabo pretočne citometrije smo analizirali razporejanje B limfocitov med kostnim mozgom in perifernimi tkivi (kri, vranica). Prav tako smo neposredno opazovali gibanje in prostorsko razporejanje nezrelih oblik B limfocitov znotraj kostnega mozga z intravitalno dvofotonsko mikroskopijo. Iz teh podatkov smo lahko sklepali na pot, hitrost in smer gibanja B limfocitov. Poleg tega smo raziskovanje razširili še na mieločno linijo – monocite, kjer smo se osredotočili na dva GPCR: kanabinoidni receptor 2 in citokinski receptor CCR2. Dinamika metabolizma kosti ima namreč pomembno vlogo pri ustvarjanju niš, kamor se lahko ugnezdi nova hematopoetična žarišča.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek																				
1.	<table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>28873945</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Naslov</td> <td><i>SLO</i></td> <td>Klinične karakteristike odraslih bolnikov z influenci-podobno boleznijo, ki so bili hospitalizirani na oddelku med pandemijo influence A H1N1 2009/2010</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Opis</td> <td><i>SLO</i></td> <td>V študiji opisujemo klinične karakteristike bolnikov, ki so bili hospitalizirani pri nas s kliničnimi in laboratorijskimi znaki gripi podobnega obolenja med pandemijo H1N1 gripe.</td> </tr> <tr> <td><i>ANG</i></td> <td>Objective: To investigate clinical and laboratory features of patients with Influenza A H1N1 virus infection hospitalized during 2009/2010 pandemic. Methods: Prospective observational study comparing clinical and laboratory characteristics of Influenza A H1N1 positive and negative patients with influenza-like illness (ILI). Results: From October 21, 2009 to February 14, 2010 196 ILI patients were admitted, of which 66 tested positive for Influenza A H1N1. The patients with H1N1 infection were younger (43 years vs. 65 years; $P < 0.01$), more patients were pregnant ($P < 0.01$), had allergies ($P < 0.05$) or, asthma ($P < 0.01$). H1N1 positive patients were more often febrile (91% vs. 72.9%; $P < 0.01$) and had a higher prevalence of headache (31.8% vs. 18.5%; $P < 0.05$). Lower values of C-reactive protein (88 pg/dl vs. 126 pg/dl; $P < 0.01$), procalcitonine (0.42 microg/l vs. 3.98 microg/l; $P < 0.05$), leukocyte count ($7.4 \cdot 10^9/l$ vs. $11.7 \cdot 10^9/l$; $P < 0.01$) and higher values of troponin (0.162 microg/l vs. 0.146 microg/l; $P < 0.01$) were found in H1N1 positive patients. More bacterial infections were found in H1N1 negative group (68.8% vs. 89.2%; $P < 0.05$). Conclusion: In this study patients infected with Influenza A H1N1 differed from H1N1 negative ILI patients in several clinical and laboratory characteristics. The same was observed also by other investigators. The results of the study suggest some other specific features, such as a higher incidence of headache and higher values of troponin in Influenza A H1N1 infected patients.</td> </tr> <tr> <td>Objavljeno v</td> <td colspan="2">Springer; Wiener Klinische Wochenschrift; 2011; Vol. 123, issue 21/22; str. 662-667; Impact Factor: 0.809; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Pečavar Blaž, Nadrah Kristina, Papst Lea, Čeč Viktor-Matjaž, Kotar Tadeja, Matičič Mojca, Meglič-Volkar Jelka, Vidmar Ludvik, Beović Bojana</td> </tr> <tr> <td>Tipologija</td> <td colspan="2">1.01 Izvirni znanstveni članek</td> </tr> </table>	COBISS ID	28873945	Vir: COBISS.SI	Naslov	<i>SLO</i>	Klinične karakteristike odraslih bolnikov z influenci-podobno boleznijo, ki so bili hospitalizirani na oddelku med pandemijo influence A H1N1 2009/2010	<i>ANG</i>	Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010	Opis	<i>SLO</i>	V študiji opisujemo klinične karakteristike bolnikov, ki so bili hospitalizirani pri nas s kliničnimi in laboratorijskimi znaki gripi podobnega obolenja med pandemijo H1N1 gripe.	<i>ANG</i>	Objective: To investigate clinical and laboratory features of patients with Influenza A H1N1 virus infection hospitalized during 2009/2010 pandemic. Methods: Prospective observational study comparing clinical and laboratory characteristics of Influenza A H1N1 positive and negative patients with influenza-like illness (ILI). Results: From October 21, 2009 to February 14, 2010 196 ILI patients were admitted, of which 66 tested positive for Influenza A H1N1. The patients with H1N1 infection were younger (43 years vs. 65 years; $P < 0.01$), more patients were pregnant ($P < 0.01$), had allergies ($P < 0.05$) or, asthma ($P < 0.01$). H1N1 positive patients were more often febrile (91% vs. 72.9%; $P < 0.01$) and had a higher prevalence of headache (31.8% vs. 18.5%; $P < 0.05$). Lower values of C-reactive protein (88 pg/dl vs. 126 pg/dl; $P < 0.01$), procalcitonine (0.42 microg/l vs. 3.98 microg/l; $P < 0.05$), leukocyte count ($7.4 \cdot 10^9/l$ vs. $11.7 \cdot 10^9/l$; $P < 0.01$) and higher values of troponin (0.162 microg/l vs. 0.146 microg/l; $P < 0.01$) were found in H1N1 positive patients. More bacterial infections were found in H1N1 negative group (68.8% vs. 89.2%; $P < 0.05$). Conclusion: In this study patients infected with Influenza A H1N1 differed from H1N1 negative ILI patients in several clinical and laboratory characteristics. The same was observed also by other investigators. The results of the study suggest some other specific features, such as a higher incidence of headache and higher values of troponin in Influenza A H1N1 infected patients.	Objavljeno v	Springer; Wiener Klinische Wochenschrift; 2011; Vol. 123, issue 21/22; str. 662-667; Impact Factor: 0.809; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Pečavar Blaž, Nadrah Kristina, Papst Lea, Čeč Viktor-Matjaž, Kotar Tadeja, Matičič Mojca, Meglič-Volkar Jelka, Vidmar Ludvik, Beović Bojana		Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS ID	28873945	Vir: COBISS.SI																		
Naslov	<i>SLO</i>	Klinične karakteristike odraslih bolnikov z influenci-podobno boleznijo, ki so bili hospitalizirani na oddelku med pandemijo influence A H1N1 2009/2010																		
	<i>ANG</i>	Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010																		
Opis	<i>SLO</i>	V študiji opisujemo klinične karakteristike bolnikov, ki so bili hospitalizirani pri nas s kliničnimi in laboratorijskimi znaki gripi podobnega obolenja med pandemijo H1N1 gripe.																		
	<i>ANG</i>	Objective: To investigate clinical and laboratory features of patients with Influenza A H1N1 virus infection hospitalized during 2009/2010 pandemic. Methods: Prospective observational study comparing clinical and laboratory characteristics of Influenza A H1N1 positive and negative patients with influenza-like illness (ILI). Results: From October 21, 2009 to February 14, 2010 196 ILI patients were admitted, of which 66 tested positive for Influenza A H1N1. The patients with H1N1 infection were younger (43 years vs. 65 years; $P < 0.01$), more patients were pregnant ($P < 0.01$), had allergies ($P < 0.05$) or, asthma ($P < 0.01$). H1N1 positive patients were more often febrile (91% vs. 72.9%; $P < 0.01$) and had a higher prevalence of headache (31.8% vs. 18.5%; $P < 0.05$). Lower values of C-reactive protein (88 pg/dl vs. 126 pg/dl; $P < 0.01$), procalcitonine (0.42 microg/l vs. 3.98 microg/l; $P < 0.05$), leukocyte count ($7.4 \cdot 10^9/l$ vs. $11.7 \cdot 10^9/l$; $P < 0.01$) and higher values of troponin (0.162 microg/l vs. 0.146 microg/l; $P < 0.01$) were found in H1N1 positive patients. More bacterial infections were found in H1N1 negative group (68.8% vs. 89.2%; $P < 0.05$). Conclusion: In this study patients infected with Influenza A H1N1 differed from H1N1 negative ILI patients in several clinical and laboratory characteristics. The same was observed also by other investigators. The results of the study suggest some other specific features, such as a higher incidence of headache and higher values of troponin in Influenza A H1N1 infected patients.																		
Objavljeno v	Springer; Wiener Klinische Wochenschrift; 2011; Vol. 123, issue 21/22; str. 662-667; Impact Factor: 0.809; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Pečavar Blaž, Nadrah Kristina, Papst Lea, Čeč Viktor-Matjaž, Kotar Tadeja, Matičič Mojca, Meglič-Volkar Jelka, Vidmar Ludvik, Beović Bojana																			
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek																			
2.	<table border="1"> <tr> <td>COBISS ID</td> <td>28314073</td> <td>Vir: COBISS.SI</td> </tr> </table>	COBISS ID	28314073	Vir: COBISS.SI																
COBISS ID	28314073	Vir: COBISS.SI																		

	Naslov	SLO	Kombinacije antibiotikov z daptomicinom za zdravljenje okužb s <i>S.aureus</i>
		ANG	Antibiotic combinations with daptomycin for treatment of staphylococcus aureus infections
	Opis	SLO	We describe the experimental trials for development of novel antibiotic combinations for treating MSSA and MRSA infections in light of increasing resistance and very few new antimicrobials coming on the market.
		ANG	Daptomycin is a lipopeptide antibiotic with a unique mechanism of action on Gram-positive bacteria. It is approved for treatment of skin and soft-tissue infections with Gram-positive bacteria, bacteraemia and right-sided infective endocarditis caused by <i>Staphylococcus aureus</i> . Diminishing susceptibility of <i>S. aureus</i> to daptomycin during treatment of complicated infections and clinical failure have been described. Combinations of daptomycin with other antibiotics including gentamicin, rifampin, beta-lactams, trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX), or clarithromycin present a new approach for therapy. In vitro and animal studies have shown that such combinations may, in some cases, be superior to daptomycin monotherapy. In this paper we focus on the antibiotic combinations for complicated <i>S. aureus</i> infections.
	Objavljeno v	Hindawi Publishing Corporation; Chemotherapy Research and Practice (Online); 2011; Vol. [3]; str. [1-10], art. ID 619321; Avtorji / Authors: Nadrah Kristina, Strle Franc	
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek		
3.	COBISS ID	28773849	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Novosti pri terapevtskem spremljanju koncentracij vankomicina
		ANG	Novelties in therapeutic drug monitoring of vancomycin
	Opis	SLO	New guidelines and recommendations in therapeutic drug monitoring of vancomycin are described.
		ANG	Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used for treatment of infections caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA). During the last decade there have been reports of glycopeptide-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i> . In some cases there are heterogeneous populations of glycopeptide-susceptible and resistant strains which cannot be differentiated by standard clinical microbiology methods, but cause treatment failure and cross-resistance to other antibiotics. In order to improve clinical success and diminish the occurrence of resistance, vancomycin trough concentrations of 15-20 mg/L have been recommended. With such high trough concentrations there have been warnings and doubts about the nephro- and ototoxicity of vancomycin. The review article describes new guidelines for therapeutic monitoring of vancomycin concentrations and the scientific background of the amendments. We discuss the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of vancomycin, its toxicity and the problem of resistance.
	Objavljeno v	[Slovensko zdravniško društvo]; Zdravniški vestnik; 2011; Letn. 80, št. 7/8; str. 571-577; Impact Factor: 0.155; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Nadrah Kristina	
Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek		
4.	COBISS ID	28874201	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sepsa z <i>L. garviae</i> pri bolniku z umetno srčno zaklopko.
		ANG	<i>Lactococcus garvieae</i> septicaemia in a patient with artificial heart valves
	Opis	SLO	Opisan je primer bolnika, ki je imel sepsa z <i>L.garviae</i> , ob tem pa nismo dokazali infekcijskega endokarditisa.
			<i>Lactococcus garvieae</i> is usually an animal pathogen. Only a few cases of

		ANG	infections in humans have been described. We describe a case of an elderly patient with prosthetic heart valves with a septicaemia without infective endocarditis, and with a favourable clinical course.
	Objavljeno v		Springer; Wiener Klinische Wochenschrift; 2011; Vol. 123, issue 21/22; str. 677-679; Impact Factor: 0.809; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Nadrah Kristina, Cerar Tjaša, Papst Lea, Meglič-Volkar Jelka, Matičič Mojca, Karner Primož, Vidmar Ludvik, Müller-Premru Manica, Beović Bojana
	Tipologija	1.03	Kratki znanstveni prispevek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID		
	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

Raziskovalne rezultate vpliva SOCS3 na funkcijo CXCR4 smo predstavili na Immunobiology retreat leta 2013 v obliki posterja.
Raziskovalne rezultate vpliva CB2 na porazdeljevanje LY6Chi monocitov ter ravnotežje med CB2 in CCR2 smo predstavili v obliki predavanja na Research in progress seriji seminarjev na Univerzi Yale.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Odkritje, da SOCS3 nima bistvenega vpliva na površinsko izražanje in funkcijo CXCR4 receptorja, bo pripomoglo k identifikaciji dejavnikov, ki so vpleteni v pozicioniranje razvojnih stopenj B limfocitov v niše v kostnem mozgu ter mehanizem njihovega izplavljanja v periferne organe, kjer poteka del njihovega zorenja.

Odkritje, da CB2 prispeva k mobilizaciji LY6Chi monocitov iz kostnega mozga, ter da njegovo pomanjkanje povzroči (sicer majhno) nabiranje LY6Chi monocitov v kostnem mozgu lahko pripomore k razumevanju mehanizma nastanka osteoporoze. Prav tako pa bi lahko agonisti CB2 receptorja predstavljali nov način zdravljenja in preprečevanja osteoporoze.

Prav tako še ni razjasnjen način nastanka osteoklastov, niti ni jasno, katere celice so njihovi neposredni predhodniki. Naša raziskava s tega področja bi lahko dodala delček potrebnih podatkov v končni sliki patofiziologije kosti.

ANG

Our finding that SOCS3 has no influence on CXCR4 surface expression and function will add to identification of factors, which are involved in positioning of developmental stages of B cells into

bone marrow niches and the mechanism of B cell egress into peripheral tissues.

Our discovery that CB2 receptor facilitates egress of LY6Chi monocytes from bone marrow and that lack of CB2 results in a small accumulation of LY6Chi monocytes in bone marrow could add to the understanding of the mechanism of osteoporosis. Agonists of CB2 receptor could potentially prove interesting new leading compounds for prevention and treatment of osteoporosis.

Furthermore, the mechanism of osteoclast formation or their precursors are yet unknown. Thus, our findings could add a piece of the puzzle for the final picture of bone pathophysiology.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V času raziskovalnega projekta sem sodelovala z Univerzo Yale, kjer sem imela možnost dela na vrhunskih aparaturnah, kot so pretočni citometri (LSR II, Stratedigm), fluorescenčni in konfokalni mikroskop, dvofotonski mikroskop, ter za delo na živalskih modelih. Znanje in usposobljenost za delo s temi aparaturnami, ki sem ju pridobila med izvajanjem projekta, bom lahko prenesla v slovensko okolje. Prav tako sem navezala stike z vrhunskimi znanstveniki, kar pomeni tudi možnost nadaljnjega sodelovanja.

ANG

During the research project I collaborated with Yale University, where I did all of my experimental work. I was trained and used daily the top tools in immunology research: flow cytometers (LSR II, Stratedigm), fluorescent, confocal and two-photon microscope and I could work on animal knock-out models. This knowledge and skills will be transferred into Slovenian environment. Furthermore, the connections developed during my stay at Yale will open the possibility of further collaboration in the future.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva! Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri 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	<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 in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega 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"/>	
	Zmanjšanje porabe materialov in					

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 sofinancerje¹¹

--	--

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	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		

13. Izjemni dosežek v letu 2013¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

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 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:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Kristina Nadrah

ŽIG

Kraj in datum:

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/95

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s

tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁴ 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, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ 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](#)

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite 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](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03

6C-B2-A9-1C-BB-97-68-D8-0D-2F-E9-B9-00-5E-4C-21-4C-D2-F0-A5