

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/185

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-9448
Naslov projekta	Molekularne osnove endometrioze in raka endometrija
Vodja projekta	11699 Tea Lanišnik Rižner
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3.150
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2007 - 06.2010
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RIR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Raziskovalna hipoteza: V okviru projekta J3 9448 smo preverili raziskovalno hipotezo, da je pri endometriozni in raku endometrija moteno izražanje genov vključenih v metabolizem in delovanje estrogenov in progesterona (P), na ta način je onemogočeno normalno uravnavanje koncentracije estrogenov in P v tkivu, kar vodi do prekomerne koncentracije estradiola (Eol), ki vpliva na proliferacijo endometrija in do premajhne koncentracije P, ki delovanju Eol ne more nasprotovati.

Opis raziskovanja: Raziskovalno hipotezo smo preverjali s študijami izražanja vseh genov biosinteze estrogenov po aromatazni in sulfatazni poti, študijami izražanja genov metabolizma P, kakor tudi genov, ki kodirajo za receptorje za estrogene (ERalfa/beta) in progesteron (PR-A/B). Izražanje genov smo proučevali v vzorcih endometrioze in normalnega endometrija in v vzorcih raka endometrija in okolnega kontrolnega endometrija. Z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času smo izražanje genov proučili na mRNA ravni, s prenosom western ter imunohistokemijskim barvanjem pa na proteinski in celični ravni. Preverili smo tudi kolokalizacijo encimov, ki uravnavajo aktivnost estrogenov in P na predreceptorski ravni in ustreznih receptorjev, ki bi omogočila tako imenovano intrakrino delovanje estrogenov in P. Kot modelni sistem endometrioze smo vpeljali endometriotične celične linije in proučili metabolizem P. Raziskovalno hipotezo smo preverjali tudi z določanjem koncentracije Eol, P in androstendiona, kot prekursorja sinteze Eol, v rakavem tkivu endometrija in okolnem kontrolnem tkivu, pa tudi s študijo metabolizma androstendiona in estrona. Encime, ki smo jih identificirali kot prekomerno izražene v tkivu endometrioze ali v tkivu raka endometrija, in tako predstavljajo nove tarče za razvoj zdravilnih učinkovin, smo pripravili tudi v rekombinantni obliki. Proučili smo vrsto inhibitorjev, ki spadajo med analoge substratov, ali strukturne analoge že znanih inhibitorjev, inhibitorje pa smo našli tudi z novejšimi metodami iskanja, kot je na primer virtualno reševanje.

Na **Ginekološki kliniki UKC** smo v soglasju s Komisijo RS za medicinsko etiko in pisnim soglasjem udeleženih bolnic, za študije izražanja genov ter študije metabolizma in določanja koncentracije steroidnih hormonov zbrali več kot 30 vzorcev ovarijske endometrioze, vzorcev raka endometrija in kontrolnega endometrija. Pripravili smo tudi parafinske rezine raka endometrija in ovarijske endometrioze za imunohistokemijsko barvanje. Na **Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo** smo z metodo RIA in CLIA določili koncentracijo androstendiona in E2 v 10 vzorcih rakavega tkiva endometrija in okolnega kontrolnega tkiva in koncentracijo P v manjšem številu vzorcev. Na **Inštitutu za biokemijo MF** smo izvedli študije izražanja genov z metodo verižne reakcije s polimerazo, študije prenosa western in imunohistokemijske študije na večjem številu vzorcev ovarijske endometrioze in raka endometrija. V sodelovanju z **UCD Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research Dublin** (prof. William Gallagher) smo vpeljali kvantifikacijo imunohistokemijskega barvanja po skeniranju parafinskih rezin. V sodelovanju s **Helmholtz Zentrum München** (prof. Jerzy Adamski) smo v 12 parih vzorcev raka endometrija in kontrolnega endometrija proučili metabolizem androstendiona in estrona, z uporabo radioaktivno označenih steroidov in ločevanja z metodo HPLC. V sodelovanju z **Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt** (prof. A. Starzinski-Powitz) smo v naše raziskave vključili celične linije endometriotičnega tkiva in sicer epitelijski celični liniji 11Z in 12Z in stromalno celično linijo 22B. Te celične linije smo na **Inštitutu za biokemijo MF** v nadaljnjih raziskavah uporabili kot modelni sistem, proučili smo izražanje genov metabolizma estrogenov in P in proučili metabolizem P z uporabo radioaktivno označenega steroida in ločevanja z metodama HPLC in TLC. V sodelovanju s **Fakultete za farmacijo UL** (prof. Stanko Gobec) smo proučevali potencialne inhibitorje encimov AKR1C1, AKR1C3 in 17beta-HSD tip 1, ki so povezani z razvojem obeh bolezni endometrija. Na **Inštitutu za biokemijo MF** smo te encime pripravili v rekombinantni obliki in kot potencialne inhibitorje preverjali spojine, ki so strukturno sorodne substratom ali že znanim inhibitorjem: derivate pirimidina, ftalimida in antranilne kisline, derivate indola in kumarinov, derivate ciklopentanov, flavonoide in derivate cimetine kisline; v naše študije pa smo vpeljali tudi virtualno reševanje.

Ključne ugotovitve in znanstvena spoznanja: Ugotovili smo, da sta biosinteza Eol in metabolizem P pri endometriozni in raku endometrija moteni. Pri endometriozni so prekomerno izraženi geni biosinteze Eol po aromatazni (CYP19A1, HSD17B1, 17BHSD7), kot tudi sulfatazni poti (STS); receptorji ERalfa so manj izraženi, receptorji ERbeta pa bolj izraženi. Eol se torej sintetizira lokalno v endometriotičnem tkivu, kjer z aktivacijo manjše količine ERalfa stimulira proliferacijo. Pri endometriozni so prekomerno izraženi tudi geni metabolizma P (SRD5A1,

AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3), kar nakazuje pospešen metabolizem tega zaščitnega steroida. Receptorja PR-AB sta pri endometriozni manj izražena, kar še nadalje zmanjša zaščitno delovanje P. Študije metabolizma P v endometriotičnih celičnih linijah so razkrile, da se P najprej reducira v 5alfa-dihidroprogesteron, potem pa sledi še redukcija 3-keto in 20-keto skupine steroidnega skeleta. Povečana količina 5alfa-dihidroprogesterona lahko dodatno vzpodbuja proliferacijo endometrija, saj so pred kratkim v primeru raka dojk dokazali, da ta steroid z vezavo na specifične membranske receptorje stimulira proliferacijo.

Pri raku endometrija geni biosinteze Eol po aromatazni in sulfatazni poti niso prekomerno izraženi, pač pa je porušeno ravnotežje med geni biosinteze in inaktivacije Eol (STS/SULT1E1, HSD17B1, HSD17B12/HSD17B14). V rakavem tkivu se Eol tako sintetizira po sulfatazni poti iz plazemskega E1-S s pomočjo STS in 17beta-HSD tip 1 in 12. Kljub temu, da smo androstendion in Eol zaznali v rakavem, kot tudi okolnem kontrolnem tkivu, so študije metabolizma androstendiona potrdile, da sinteza Eol po aromatazni poti v rakavem tkivu endometrija sploh ne poteka, pač pa se androstendion metabolizira v testosteron. Receptorji za estrogene ERalfa in ERbeta so v rakavem endometriju manj izraženi, medtem ko v izražanju pred kratkim odkritega receptorja GPR30 nismo zaznali razlik. Eol, ki se sintetizira po sulfatazni poti tako v tkivu raka endometrija deluje preko GPR30 ali zmanjšane količine ERalfa in tako stimulira proliferacijo. Pri raku endometrija je moten tudi metabolizem P, gen SRD5A2 je manj izražen, v izražanju gena SRD5A1 ni razlik, geni AKR1C1, AKR1C2 in AKR1C3 pa so bolj izraženi. Tudi izražanje receptorjev za P je moteno, kar kaže na pospešen metabolizem P in s tem zmanjšano zaščitno vlogo tega hormona.

Študije na mRNA, delno na proteinski in celični ravni ter na ravni metabolizma tako potrjujejo povečano lokalno sintezo Eol in pospešen metabolizem P v endometriotičnem tkivu in rakavem tkivu endometrija ter moteno izražanje receptorjev za estrogene in P. Rezultati projekta so tako razjasnili molekularne osnove delovanja estrogenov in P pri obeh boleznih, razkrili pa so tudi pomen prekomerno izraženih encimov in diferencialno izraženih receptorjev kot novih tarč za razvoj zdravil.

Z rešetanjem strukturno različnih spojin kot potencialnih inhibitorjev encimov hidroksteroid-dehidrogenaz: 17beta-HSD tipa 1, AKR1C1 in AKR1C3 smo našli inhibitorje s Ki vrednostmi v microM in nM območju. Pokazali smo, da je s pristopom načrtovanja inhibitorjev kot mimetikov steroidnih substratov, pa tudi s pristopom virtualnega rešetanja možno najti zelo dobre inhibitorje teh encimov, ki predstavljajo spojine vodnice za nadaljnje študije.

Rezultati in učinki raziskovalnega projekta

V okviru projekta J3-9448 smo pri raku endometrija in endometriozni proučili izražanja genov biosinteze estrogenov in metabolizma P na ravni mRNA, proteinov in celic in rezultate teh študij objavili v **šestih člankih** (COBISS.SI-ID [24638937](#), [24859609](#), [25142745](#), [27920857](#), [27490009](#), [28170457](#)). Vpeljali smo celične linije endometrioze, preverili izražanje genov metabolizma estrogenov in P na ravni mRNA in proučili metabolizem P (**članek v pripravi**). Proučili smo tudi biosintezo estrogenov pri raku endometrija in določili koncentracije izbranih androgenov in estrogenov v tkivu raka endometrija (**članek v pripravi**). Proučevali smo tudi inhibitorje encimov, ki so vpleteni v patogenezo obeh boleznih endometrija in objavili skupno **devet člankov** (COBISS.SI-ID [2480497](#), [2505841](#), [24720601](#), [2370673](#), [2740337](#), [27947481](#), [27778009](#), [27732441](#), [28061913](#)). S področja raziskav projekta J3-9448 smo pripravili tudi **dva pregledna članka** (COBISS.SI-ID [2232177](#), COBISS.SI-ID [2555929](#)). Sodelovali smo tudi pri študijah progestinov in pri študijah metabolizma androgenov pri raku prostate in s tega področja objavili **dva članka** (COBISS.SI-ID [28170201](#), [23711449](#)). Rezultate projekta in s projektom povezanih študij smo tako objavili v skupno **19 člankih**, dva članka pa sta še v pripravi.

V okviru projekta J3-9448 smo sodelovali z vrsto raziskovalnih ustanov v Evropi in Ameriki: s Helmholtz Zentrum, München, Nemčija (prof. Jerzy Adamski); z UCD Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, Dublin, Irska (prof. William Gallagher); z Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt, Nemčija (prof. Anna Starzinski-Powitz), in University of Pennsylvania, School of Medicine Philadelphia, ZDA (prof. Trevor M. Penning).

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V okviru projekta J3 9448 smo si postavili dva cilja: 1. določitev koncentracije estrogenov in progesterona in študije metabolizma v ektopičnem in rakavem endometriju; 2. identifikacija in karakterizacija diferencialno izraženih genov vključenih v metabolizem in delovanje estrogenov in progesterona v ektopičnem in rakavem endometriju (identifikacija na ravni mRNA in proteinov; priprava rekombinantnih proteinov).

Študije smo izvedli v skladu z načrti, **raziskovalno hipotezo smo preverili in realizirali oba cilja projekta**. V preteklih treh letih smo s **študijami izražanja genov aromatazne in sulfatazne poti biosinteze estrogenov**, genov metabolizma progesterona (P) in genov, ki kodirajo za **estrogenske in progesteronske receptorje**, na **mRNA ravni, na ravni proteinov in celic**, potrdili, da je pri endometriozni in raku endometrija moteno izražanje teh genov. V modelnih celičnih linijah endometrioze smo proučili izražanje genov metabolizma estrogenov in P pa tudi **metabolizem P** in identificirali posamezne metabolite. Proučili smo **metabolizem estrogenov** ter ugotovili povečano sintezo E2 v rakavem tkivu, določili smo tudi **koncentracije androstendiona in E2** v tkivu raka endometrija in okolnega kontrolnega endometrija. V sodelovanju s Fakultete za farmacijo UL (prof. Stanko Gobec) smo proučevali potencialne inhibitorje encimov povezanih z razvojem obeh boleznih endometrija: AKR1C1, AKR1C3 in 17beta-HSD tip 1. Proteine smo pripravili v **rekombinantni obliki**, vpeljali smo ustrezne metode za določanje encimske aktivnosti in na ta način našli strukturno različne inhibitorje z mikroM pa tudi nM Ki vrednostmi, ki predstavljajo spojine vodnice za nadaljne študije. Rezultate raziskovalnega dela v okviru projekta smo objavili v **skupno 19 člankih**.

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

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	MOTENO DELOVANJE ESTROGENOV IN PROGESTERONA PRI OVARIJSKI ENDOMETRIOZI
		ANG	DISTURBED ESTROGEN AND PROGESTERONE ACTION IN OVARIAN ENDOMETRIOSIS
	Opis	SLO	V vzorcih ovarijske endometrioze smo proučili izražanje genov metabolizma estrogenov in progesterona ter ustreznih receptorjev. Naši rezultati kažejo, da je izražanje več genov moteno, kar se odraža v prekomerni sintezi estradiola v ektopičnem endometriju in zmanjšani koncentraciji zaščitnega progesterona. Estradiol lahko deluje proliferativno preko estrogenskega receptorja alfa (ERalfa), lahko pa tudi preko od ER neodvisnih signalnih poti.
		ANG	We examined the expression of estrogen and progesterone metabolizing enzymes and their corresponding receptors in ovarian endometriosis. Our data indicate that several enzymes of estrogen and progesterone metabolism are aberrantly expressed in endometriosis, which can lead to increased local levels of mitogenic estradiol and decreased levels of protective progesterone. Changes in estrogen receptor expression suggest that estradiol may act via estrogen receptor alfa (ERalfa) or via non-ER mediated pathways.
	Objavljeno v		SMUC Tina, HEVIR Neli, RIBIČ-PUCELJ Martina, HUSEN Bettina, THOLE Hubert, LANIŠNIK RIŽNER, Tea. Mol. Cell. Endocrinol. 301, 59-64, 2009, JCR I.F. (2009) = 3.503
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		24638937	
2.	Naslov	SLO	NEUSTREZNO PRED-RECEPTORSKO URAVNAVANJA DELOVANJA ESTROGENOV IN PROGESTERONA PRI RAKU ENDOMETRIJA
		ANG	ABERRANT PRE-RECEPTOR REGULATION OF ESTROGEN AND PROGESTERONE ACTION IN ENDOMETRIAL CANCER
			V vzorcih raka endometrija in okolnega kontrolnega endometrija smo proučili izražanje genov, ki uravnavajo delovanje estrogenov in progesterona na

	Opis	SLO	pred-receptorski ravni. Naši rezultati kažejo, da v nekaterih primerih povečano izražanje aromataze in 17beta-hidroksisteroid-dehidrogenaze tip 5 (AKR1C3) lahko vodi do povečane koncentracije estradiola, le-ta pa lahko deluje preko ERalfa. Povečano izražanje 20alfa-hidroksisteroid-dehidrogenaz (AKR1C1 in AKR1C3) ima za posledico nižjo koncentracijo zaščitnega progesterona, ki lahko deluje predvsem preko progesteronskega receptorja B.
		ANG	We examined expression of pre-receptor regulatory enzymes: aromatase, 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases, 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenases (AKR1C1, AKR1C3), sulfatase and sulfotransferase, and estrogen (ERs) and progesterone (PRs) receptors in samples of endometrial cancer and adjacent control endometrium. Our results show that up-regulation of aromatase in concert with AKR1C3 can lead to increased levels of estradiol, which acts via ERalfa. Upregulation of AKR1C1 and AKR1C3 can result in lower levels of protective progesterone, which acts mainly via PR-B.
	Objavljeno v	ŠMUC Tina, LANIŠNIK RIŽNER Tea. Mol. Cell. Endocrinol. 301, 74-82, 2009, JCR I.F. (2009) = 3,503	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	24859609	
3.	Naslov	SLO	METABOLIZEM IN DELOVANJE ESTROGENOV PRI ENDOMETRIOZI - VABLJENI PREGLEDNI ČLANEK
		ANG	ESTROGEN METABOLISM AND ACTION IN ENDOMETRIOSIS - INVITED REVIEW ARTICLE
	Opis	SLO	V vabljenem preglednem članku v ugledni reviji s področja molekularne endokrinologije je nosilka projekta v uvodu prikazala različne teorije nastanka endometrioze, biosintezo in metabolizem estrogenov v ektopičnem endometriju in vlogo posameznih encimov in receptorjev za estrogene. V nadaljevanju članka je predstavila razlike v sintezi in delovanju estrogenov pri različnih oblikah endometrioze: endometriozi jajčnika, globokoinfiltrativni endometriozi in peritonealni endometriozi. V zaključnem delu je prikazala povezavo med delovanjem estrogenov, procesi vnetja in proliferacijo.
		ANG	In this invited review article P.I. presented current theories on pathogenesis of endometriosis, followed by an overview on estrogen biosynthesis and action in normal and diseased endometrium. The potential role of aberrant expression of individual estrogen-metabolizing enzymes was discussed, and a model mechanism for increased formation of estradiol was presented separately for three different types of endometriosis: ovarian, peritoneal and deep infiltrating endometriosis. Finally, the interplay between estrogen action, inflammation and proliferation was described.
	Objavljeno v	LANIŠNIK RIŽNER Tea, Mol. Cell. Endocrinol. 307, 1/2, 8-18, 2009, JCR I.F. (2009):3.503	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	25555929		
4.	Naslov	SLO	FLAVONOIDI IN DERIVATI CIMETNE KISLINE KOT INHIBITORJI 17BETA-HIDROKSISTEROID-DEHIDROGENAZE TIPA 1
		ANG	FLAVONOIDS, CINNAMIC ACID DERIVATIVES AS INHIBITORS OF 17BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1
	Opis	SLO	V študiji smo preverili potencialno inhibitorno delovanje flavonoidov, cimernih kislin in njihovih derivatov. Flavonoidi so strukturni analogi estrogenov, zato smo na modelni celični liniji T-47D, ki ima izražen gen za estrogenski receptor alfa preverili tudi njihovo proliferativno delovanje. Med 10 flavonoidi je 6 flavonoidov pri 6 mikroM koncentraciji znižalo aktivnost 17beta-HSD tip 1 za več kot 70 %. Med 18 derivati cimetine kisline je samo spojina 4-cianofenil 3,4-metilendiokscinamat znižala aktivnost za več kot 70 %. Flavonoidi v celični liniji raka dojk niso vplivali na proliferacijo.
		ANG	We examined inhibitory action of flavonoids, cinnamic acids and their derivatives against 17beta-HSD type 1. As flavonoids are structural analogues of estrogens, we examined their proliferative action in ER positive breast cancer cell line T-47D. Among 10 flavonoids 6 showed more than 70% inhibition of 17beta-HSD type 1 at 6 microM concentration. In a series of 18 derivatives of cinnamic acid, the best inhibitor was 4-cyanophenyl 3,4-methylenedioxybenzoate, with more than 70% inhibition of 17beta-HSD type 1. None of flavonoids affected the proliferation of T-47D breast cancer

		cells.	
Objavljeno v		BROŽIČ Petra, KOCBEK Petra, SOVA Matej, KRISTL Julijana, MARTENS Stefan, ADAMSKI Jerzy, GOBEC Stanislav, LANIŠNIK RIŽNER Tea, Mol. Cell. Endocrinol., 1/2, 301, 229-234, 2009. JCR I.F. (2009) = 3,503	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		24720601	
5.	Naslov	SLO	MOTENO IZRAŽANJE ENCIMOV I IN II FAZE METABOLIZMA ESTROGENOV PRI RAKU ENDOMETRIJA
		ANG	DISTURBED EXPRESSION OF PHASES I AND II ESTROGEN-METABOLIZING ENZYMES IN ENDOMETRIAL CANCER
	Opis	SLO	V tem članku smo pokazali, da je pri raku endometrija moten tudi metabolizem estrogenov I in II faze. V vzorcih raka endometrija smo našli nižje ravni genskih prepisov CYP1B1 in CYP3A7, višje ravni SULT2B1, UGT2B7, GSTP1; pri prepisu genov: COMT. CYP1A1, CYP3A5, SULT1E1 in SULT2A1 pa ni bilo statistično značilnih razlik. Izražanje CYP1B1 in COMT smo proučili tudi na ravni proteinov in celic z metodo western in z imunohistokemijskim barvanjem. Prvi smo zaznali višje ravni topne oblike proteina COMT v rakavem endometriju in višje ravni membransko vezane oblike proteina v kontrolnem endometriju.
		ANG	Gene expression analysis at the mRNA and protein levels showed disturbed phase I and II estrogen metabolism in endometrial cancer. Real-time PCR analysis revealed downregulation of CYP1B1 in CYP3A7, higher levels of SULT2B1, UGT2B7 and GSTP1, and no statistical difference in COMT, CYP1A1, CYP3A5, SULT1E1 and SULT2A1. Expression of CYP1B1 and COMT was examined also at the protein and cellular levels by Western blot and immunohistochemistry. We were the first to show higher levels of soluble protein COMT in cancerous endometrium and higher levels of membrane bound COMT in control endometrium.
	Objavljeno v		HEVIR Neli, ŠINKOVEC Jasna, LANIŠNIK RIŽNER Tea. Mol. Cell. Endocrinol. vol. 331, issue 1, str. 158-167, 2011. doi: 10.1016/j.mce.2010.09.011, JCR I.F. (2009) = 3,503 Tipologija:
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		27490009	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	VABLJENO PREDAVANJE NA MEDNARODNEM SREČANJU: »NEUSTREZNO PRED-RECEPTORSKO URAVNAVANJE ESTROGENOV IN PROGESTERONA PRI ENDOMETRIOZI IN RAKU ENDOMETRIJA«
		ANG	INVITED LECTURE AT THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC SYMPOSIUM: »ABERRANT PRE-RECEPTOR REGULATION IN ENDOMETRIOSIS AND ENDOMETRIAL CANCER«
Opis		SLO	Pri hormonsko odvisnih boleznih je patogeneza pogosto povezana z motnjami v sintezi in delovanju hormonov. V okviru predavanja je nosilka projekta predstavila motnje v pred-receptorskem uravnavanju delovanja estrogenov pri endometriozi in raku endometrija. Predstavila je rezultate študije izražanja genov na ravni mRNA, na proteinski ravni in na ravni celice in predlagala ločena modela metabolizma in delovanja estrogenov za endometriozi in rak endometrija. Dobro razumevanje teh mehanizmov bo dolgoročno prispevalo tudi k boljšemu zdravljenju teh dveh bolezni.
		ANG	Hormone dependent diseases often correlate with disturbed formation and action of steroid hormones. P.I. presented disturbed pre-receptor regulation of estrogen and progesterone action in endometriosis and endometrial cancer. She showed expression analysis data at the mRNA, protein and cellular levels, and proposed two separate models of estrogen metabolism and action in endometriosis and endometrial cancer. Detailed understanding of mechanisms of estrogen action in these two diseases would, in a long term, lead to a better treatment.
	Šifra		B.04 Vabljeni predavanja
			T. Lanišnik Rižner, Workshop on pre-receptor steroid metabolism as target

	Objavljeno v		for pharmacological treatment, May 26-28, 2008, Eibsee, Germany.
	Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanja)
	COBISS.SI-ID		24656601
2.	Naslov	SLO	ORGANIZACIJA MEDNARODNEGA ZNANSTVENEGA SREČANJA
		ANG	ORGANIZATION OF INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETING
	Opis	SLO	Nosilka projekta je skupaj s prof. Weinerjem (Purdue University, Indiana, ZDA) organizirala 14. mednarodno znanstveno srečanje »14th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism«, ki se ga je udeležilo 80 znanstvenikov iz 13 držav in je potekalo med 8. in 12. julijem 2008 v Kranjski Gori.
		ANG	Principal investigator was the co-organizer of the 14th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, which took place in Kranjska Gora, Slovenia, July 8-12, 2008. 80 scientists from 13 countries attended this meeting.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		14th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, Kranjska Gora July 8-12, 2008, WEINER Henry (ur.), LANIŠNIK-RIŽNER Tea (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2008. VIII, 114 str. ISBN 978-961-6264-99-0.
	Tipologija		2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID		239654912
3.	Naslov	SLO	UREDNIŠTVO KNJIGE POVZETKOV »14TH INTERNATIONAL MEETING ON ENZYMOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY OF CARBONYL METABOLISM«, KRANJSKA GORA 2008
		ANG	EDITOR OF BOOK OF ABSTRACTS: 14TH INTERNATIONAL MEETING ON ENZYMOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY OF CARBONYL METABOLISM, KRANJSKA GORA 2008
	Opis	SLO	Nosilka projekta je skupaj s prof. Weinerjem (Purdue University, Indiana, ZDA) uredila knjigo povzetkov 14. mednarodnega znanstvenega srečanja na temo encimologije in molekularne biologije karbonilnega metabolizma, ki se ga je udeležilo 80 znanstvenikov iz 13 držav. Znanstveno srečanje je potekalo med 8. in 12. julijem 2008 v Kranjski Gori. Skupaj s prof. Weinerjem je to znanstveno srečanje tudi organizirala.
		ANG	P.I. was the co-editor of the Book of Abstracts of the 14th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, that took place in Kranjska Gora, Slovenia, July 8-12, 2008. 80 scientists from 13 countries attended this scientific meeting. Together with prof. Weiner (Purdue University, Indiana, USA) she was also organizer of this meeting.
	Šifra		C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
	Objavljeno v		14th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, Kranjska Gora July 8-12, 2008, WEINER Henry (ur.), LANIŠNIK RIŽNER Tea (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2008. VIII, 114 str. ISBN 978-961-6264-99-0.
	Tipologija		2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID		239654912
4.	Naslov	SLO	VABLJENO PREDAVANJE NA MEDNARODNEM ZNANSTVENEM SREČANJU: »ENCIMI METABOLIZMA ESTROGENOV PRI RAKU ENDOMETRIJA«
		ANG	INVITED LECTURE AT THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC SYMPOSIUM: »ESTROGEN METABOLIZING ENZYMES AND ENDOMETRIAL CANCER«
	Opis	SLO	V vabljenem predavanju na »World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine« je vodja projekta predstavila biosintezo in oksidativni metabolizem estrogenov pri raku endometrija. Predavateljica je prikazala rezultate študije izražanja genov metabolizma estrogenov na ravni mRNA, proteinov in na celični ravni. Predstavila je model lokalne sinteze estrogenov in njihovega oksidativnega metabolizma v rakavem tkivu endometrija. Predstavljeni rezultati bodo prispevali k razjasnitvi vloge estrogenov kot iniciatorjev oziroma promotorjev karcinogeneze.
			P.I. was an invited speaker at the World Congress on Advances in Oncology

		and 12th International Symposium on Molecular Medicine, where she presented data on biosynthesis and oxidative metabolism of estrogens in endometrial cancer. She showed results of expression analyses at the mRNA, protein and cellular levels and introduced a model of local biosynthesis of estrogens and their oxidative metabolism in cancerous endometrial tissue. Results presented at this meeting will contribute to a better understanding of the role of estrogens as initiators and promoters of carcinogenesis.
	ANG	
Šifra	B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v	LANIŠNIK RIŽNER Tea. Estrogen-metabolizing enzymes and endometrial cancer : 14th World congress on advances in oncology and 12th International symposium on molecular medicine, October 15-17, 2009, Loutraki, Greece. 2009.	
Tipologija	1.06	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
COBISS.SI-ID	26143193	
5. Naslov	SLO	MENTORSTVO PRI DOKTORSKIH DISERTACIJAH NAGRAJENIH S KRKINO NAGRADO
	ANG	MENTORSHIP OF Ph.D. THESES AWARDED WITH KRKA PRIZE
Opis	SLO	Tina Šmuc je proučevala izražanje genov metabolizma estrogenov in progesterona pri ovarijski endometriji in raku endometrija. V doktorski disertaciji je zbrala 6 člankov v revijah z I.F., en članek v slovenski reviji, eno poglavje v knjigi in dva članka poslana v objavo. Petra Brožič je proučevala inhibitorje človeških hidroksisteroid-dehidrogenaz. Njena doktorska disertacija je vključevala 8 člankov z I.F., en članek v slovenski reviji in eno poglavje v knjigi. Doktorski nalogi Tine Šmuc in Petre Brožič sta bili v letih 2009 in 2010 nagrajeni s Krkino nagrado.
	ANG	Tina Šmuc studied expression of genes of estrogen and progesterone metabolism in ovarian endometriosis and endometrial cancer. Her Ph.D. thesis included 6 manuscripts with I.F., one manuscript in a national journal, one book chapter and 2 manuscripts in preparation. Petra Brožič studied inhibitors of hydroxysteroid dehydrogenases. Her Ph. D. thesis included 8 manuscripts with I.F., one manuscript in national journal and one book chapter. Both Ph.D. theses were awarded with Krka prize in 2009 and 2010, respectively.
Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v	ŠMUC Tina: Uravnavanje delovanja estrogenov in progesterona pri endometriji in raku endometrija, doktorska disertacija, Ljubljana, 2009. 151 str.; 39. Krkine nagrade, 19. simpozij, Novo mesto, 2009. [COBISS.SI-ID 244659200, 26143961] BROŽIČ Petra: Priprava rekombinantnih človeških hidroksisteroid-dehidrogenaz in študije njihovih inhibitorjev, doktorska disertacija, Ljubljana, 2010. 194 str.; 40. Krkine nagrade, 20. simpozij, Novo mesto, 2010. [COBISS.SI-ID 251130880, 2887281]	
Tipologija	2.08	Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID	251130880	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

NAGRADI ZA ŽENSKES V ZNANOSTI PROGRAMA UNESCO IN L'OREAL ZA LETO V letu 2009 in 2010 sta bili članici projektne skupine Tina Šmuc in Petra Brožič nagrajeni z nagrado za ženske v znanosti nacionalnega programa UNESCO in L'OREAL, ki se podeljujejo najboljšim znanstvenicam v zadnjem letu doktorskega študija s področja naravoslovnih znanosti, biotehnike in medicine.

<http://ibk.mf.uni-lj.si/people/lanisnik/teagroup.html>

E.01 Domače nagrade

ČLANSTVO V UREDNIŠKEM ODBORU JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY

Nosilka projekta je od 1.1.2009 članica uredniškega odbora revije Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, ki ima I.F. 2,655.

http://www.elsevier.com/wps/find/journaleditorialboard.cws_home/333/editorialboard

COBISS.SI-ID 527636

C.06 Članstvo v uredniškem odboru

PREDAVANJE V BAYER HEALTHCARE, BERLIN

Vodja projekta je imela vabljen predavanje v Bayer Healthcare, Berlin, Nemčija na temo vloge 17beta-HSD pri endometriozii. Poročala o proučevanju 17beta-HSD tip 1 in AKR1C1, kot potencialnih novih tarčah za razvoj zdravil.

LANIŠNIK RIŽNER Tea. 17beta-HSDs in endometriosis: Grants4Targets Lecture, Bayer Health Care, Berlin, 18. 02. 2010.

COBISS.SI-ID 26705113.

B.04 Vabljen predavanje

MENTORSTVO PRI DIPLOMSKIH NALOGAH NAGRAJENIH S PREŠERNOVO NAGRADO

Nosilka projekta je bila somentorica dvema diplomantkama s Fakultete za farmacijo: Katji Gostič in Maji Medar, ki sta za svoje diplomsko delo prejeli fakultetno Prešernovo nagrado.

COBISS.SI-ID 2163825, 2258289, 2815089, 2924401

D.10. Pedagoško delo

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

V okviru projekta smo preverili hipotezo o povečani lokalni koncentraciji estrogenov in znižani koncentraciji progesterona (P) v endometriotičnem (ektopičnem) in rakavem endometriju. Na mRNA in proteinski ravni smo identificirali gene v biosintezni poti estradiola (Eol) in poti metabolizma P, ki so diferencno izraženi v endometriotičnem tkivu in tkivu raka endometrija. Glede na to, da encimi, ki jih kodirajo ti geni, uravnavajo aktivnost estrogenov in P na predreceptorski ravni, smo hkrati s študijami izražanja le-teh zasledovati tudi izražanje genov receptorjev ERalfa/ERbeta in PRa/PRb na ravni mRNA in proteinov. Proučili smo tudi lokalno sintezo Eol v rakavem tkivu endometrija iz androstendiona in estrona ter določili lokalne koncentracije androstendiona in Eol. S študijami izražanja genov na mRNA in proteinski ravni smo v rakavem endometriju pokazali, da sinteza Eol poteka zgolj po sulfatazni poti, medtem ko se v endometriotičnem tkivu Eol lahko sintetizira tako po aromatazni kot po sulfatazni poti. Rezultati naših študij kažejo, da je metabolizem P moten v tkivu raka endometrija, kot tudi v endometriotičnem tkivu, kar se odraža v manjšem zaščitnem delovanju tega hormona. Ugotovili smo, da izražanje identificiranih genov sovпада z izražanjem ERalfa/ERbeta oziroma PRa/b, kar pomeni, da je pri boleznih endometrija moteno uravnavanje na pred-receptorski ravni. Identificirani encimi tako predstavljajo nove potencialne tarče za razvoj zdravilnih učinkovin za zdravljenje endometrioze in raka endometrija. Izbrane identificirane encime smo pripravili v rekombinantni obliki. V sodelovanju s Fakulteto za farmacijo UL (prof. Stanko Gobec) smo nadaljevali s proučevanjem potencialnih inhibitorjev; proučevali smo vrsto strukturno različnih spojin in našli inhibitorje z mikroM in nanoM Ki vrednostmi, ki predstavljajo spojine vodnice za nadaljnje študije. Naše študije kažejo, da so pri endometriozii in raku endometrija diferencno izraženi tudi geni, ki kodirajo za receptorje ERalfa/ERbeta in PRa/PRb, torej je uravnavanje delovanja estrogenov in P moteno tudi na ravni receptorjev. Kot zdravilne učinkovine za zdravljenje bolezni endometrija bi se tako lahko uporabili tudi agonisti ali antagonisti ER ali PR. Naše raziskave so razjasnile vpletenost encimov aromatazne in sulfatazne poti sinteze E2 in metabolizma P, pa tudi receptorjev, v patogenezo endometrioze in raka endometrija. Pripevali smo k boljšemu razumevanju molekularnih osnov endometrioze in raka endometrija in pokazali, da je pri endometriozii in raku endometrija uravnavanje delovanja estrogenov moteno na pred-receptorski ravni, pa tudi na ravni receptorjev.

ANG

We tested the hypothesis of increased local concentrations of estrogens and decreased concentrations of progesterone (P) in endometriosis tissue and cancerous endometrium. We successfully identified differentially expressed genes of estradiol (E2) biosynthesis and P metabolism at the mRNA and the protein levels in samples of ectopic and cancerous endometrium. As enzymes of E2 biosynthesis and P metabolism regulate estrogen and P action at the pre-receptor level, we also examined the expression of estrogen and progesterone receptors (ERalfa/ERbeta and PRA/PRB). We also studied local biosynthesis of E2 from androstenedione and estrone and determined local concentrations of androstenedione and E2 in cancerous and adjacent control endometrium. Expression analysis at the mRNA and protein levels revealed that in endometrial cancer E2 can be formed only via the sulfatase pathway, while in endometriosis pathways, the aromatase and the sulfatase have important role in local E2 formation. Our results also showed disturbed P metabolism in endometriosis and

endometrial cancer and thus decreased protective effects. The expression of genes identified as up-regulated correlated with the expression and localization of ER α /ER β and PRA/B, suggesting that the pre-receptor regulation is affected in diseased tissue. The differentially expressed genes thus represent potential novel drug targets for treatment of endometriosis and endometrial cancer. The identified enzymes coded by differentially expressed genes were prepared in the recombinant forms which enabled further inhibition studies. In collaboration with Faculty of Pharmacy (Prof. S. Gobec) we examined a series of structurally diverse compounds as inhibitors of these enzymes and found inhibitors with microM and nM K_i values that could serve as lead compounds for further optimizations. Differential expression of receptors ER α /ER β and PRA/PRB in endometriosis and endometrial cancer further indicate that regulation of estrogen and P action at the receptor level is affected as well, and thus, also agonists or antagonists of ER and PR represent possible new drug targets. We thus clarified the role of enzymes of the aromatase and the sulfatase pathway, enzymes of P metabolism, receptors ER α /ER β , and PRA/PRB in pathogenesis of endometriosis and endometrial cancer. Our studies also contributed to a better understanding of the molecular basis of endometriosis and endometrial cancer and showed that in endometriosis and endometrial cancer both pre-receptor and receptor regulation of estrogen and P action are affected.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Z našimi študijami smo identificirali potencialne nove tarče za razvoj zdravilnih učinkovin za zdravljenje endometriozе in raka endometrija. Tkivno in celično specifično izražanje encimov (potencialnih tarč) omogoča razvoj tako imenovanih selektivnih intrakrinih modulatorjev (SIM) – inhibitorjev, ki blokirajo delovanje encimov na pred-receptorski ravni. Razumevanje izražanja ER α /ER β in PRA/PRB pri endometriozі in raku endometrija lahko prispeva tudi k razvoju selektivnih modulatorjev ER in PR (SERM, SPRM). Opisane študije so pomembne za Slovenijo, saj je v Sloveniji pojavnost endometriozе in raka endometrija zelo visoka. Glede na to, da Slovenija spada med evropske države z najnižjo rodnostjo, je diagnosticiranje in zdravljenje endometriozе, ki je v 40-50 % povezana z neplodnostjo, še posebnega pomena za našo državo. Pojavnost raka endometrija v Sloveniji (31 /100 000 napoved za leto 2009) je celo višja kot v ostalih evropskih državah in ZDA (22,9 in 22,5 / 100 000). Študije naj bi torej na eni strani prispevale k boljšemu razumevanju, diagnosticiranju in zdravljenju obeh bolezni endometrija; na drugi strani pa bi študije z identifikacijo novih tarč za razvoj zdravil lahko odprle tudi nove možnosti slovenski farmacevtski industriji.

V okviru projekta J3 9448 smo usposabljali tako dodiplomske, kot tudi podiplomske študente. V raziskave na področju molekularnih osnov endometriozе in raka endometrija je bilo vključenih osem dodiplomskih študentov in pet podiplomskih študentov, ki so svoje znanje in bogate eksperimentalne izkušnje delno že prenesli v slovensko industrijo. Kvaliteto raziskovalnega dela v okviru projekta so študenti potrdili z vrsto nagrad: dvema fakultetnima Prešernovima nagradama, dvema Krkinima nagradama in dvema nagradama programa UNESCO in L'OREAL za ženske v znanosti.

ANG

We identified novel potential targets for design of drugs for treatment of endometriosis and endometrial cancer. The cell specific expression of estrogen and progesterone (P) metabolizing enzymes enables development of selective intracrine modulators (SIM), inhibitors that prevent biosynthesis and steroid hormone action at the pre-receptor level. Better understanding of ER α /ER β and PRA/PRB expression in endometriosis and endometrial cancer also contributes to development of selective modulators of ER and PR (SERM, SPRM). The incidence of endometriosis and endometrial cancer in Slovenia is very high, showing high significance of these studies. In Slovenia endometriosis is diagnosed in 40% of infertile patients and the incidence of endometrial cancer (31 /100 000 predicted for year 2009) in Slovenia surmounts the one reported for USA and Western Europe (22.9 in 22.5 / 100 000). Moreover, Slovenia has one of the lowest birth rates in Europe, thus further emphasizing immense importance of these studies for our country. All in all the project will contribute to a better understanding, diagnostics and treatment of these two estrogen dependent diseases. On the other hand, the identification of novel drug targets may be of interest also for Slovenian pharmaceutical industry.

In the framework of J3 9448 project several undergraduate students and Ph.D. students were trained. Eight undergraduate and five Ph.D. students were directly involved in studies of molecular basis of endometriosis and endometrial cancer and several of these students already transferred their knowledge and experience to Slovenian industry. High quality of research of these students was recognized by several awards: two Prešeren awards, two Krka awards and two awards UNESCO and L'Oreal for women in science.

--

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/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

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

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

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

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

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Tea Lanišnik Rižner	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/185

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

D5-5C-44-2C-B4-27-D3-78-9B-59-6C-01-09-80-DF-52-29-96-90-FC