

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/22

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z1-9423
Naslov projekta	Citotoksično in genotoksično delovanje cianobakterijskih toksinov; in vitro raziskave učinkov za onesnaženo okolje značilnih koncentrac
Vodja projekta	20767 Bojana Žegura
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	09.2008 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	105 Nacionalni inštitut za biologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	01. Raziskovanje in izkoriščanje zemlje

2. Sofinancerji¹

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

V predlaganem projektu smo z uporabo sodobnih molekularno bioloških metodologij ter *in vitro* testnih sistemov raziskali molekularne mehanizme toksičnega delovanja cianobakterijskih izvlečkov in dveh čistih toksinov, mikrocistin-LR (MCLR) in nodularin (NOD). V prvem delu smo ugotavljali citotoksično in genotoksično delovanje cianobakterijskih izvlečkov iz štirih linij *Microcystis aeruginosa* (UTCC124, UTCC299,

UTCC300, UTCC464). Liniji UTCC124 in UTCC464 ne tvorita MCLR, medtem ko ga drugi dve liniji tvorita. Ta del raziskave je potekal v sodelovanju s prof.dr.Paul White-om, cianobakterijske izvlečke pa smo prejeli iz inštituta »Chemistry Research Division, HECSB, Health Canada«. S HPLC analizo smo določili vsebnosti mikrocistinov v petih vzorcih. Zanimalo nas je, ali vzorci izvlečkov vplivajo na preživelost celic humanega hepatoma (celična linija HepG2) in, ali povzročajo poškodbe DNA. S pomočjo encima formamidopirimidin-N-glikolazo (fpg), ki specifično cepi oksidirane purine, smo ugotavljali, ali cianobakterijski izvlečki povzročajo oksidacijo purinov DNA. Ugotovili smo, da vzorci CE 2, 4 in 5 po 24 urah izpostavljenosti zmanjšajo preživelost HepG2 celic. S testom komet smo pokazali, da izvlečki (predvsem CE2-5) po 4-urni izpostavitvi celic, povzročajo poškodbe DNA. Nadalje nas je zanimalo, ali izvlečki povzročajo oksidativne poškodbe DNA, kar smo določali z modificirano različico komet testa (encim fpg). Rezultati so pokazali, da so cianobakterijski izvlečki povzročili oksidacijo purinov.

V okviru projekta smo podrobneje določili genotoksičen potencial MCLR in NOD. Toksina se pojavljata v sladkih vodah pri množičnih cvetenjih cianobakterij. MC so ciklični heptapeptidi, medtem ko so NOD ciklični pentapeptidi. Poznanih je več kot 80 različic MC, ki jih tvorijo cianobakterije iz rodov *Microcystis*, *Anabaena*, *Nostoc*, *Oscillatoria*, *Anabaenopsis* in druge, medtem ko je poznanih le 6 variant NOD, vse pa tvorijo cianobakterije iz rodu *Nodularia*. Tarčni organ delovanja obeh toksinov so jetra. Raziskovana cianobakterijska toksina sta specifična inhibitorja eukariotskih serin/treonin fosfatov 1 in 2A. Posledica je hiperfosforilacija proteinov citoskeleta in s tem porušenje številnih celičnih procesov.

V naših predhodnih raziskavah smo pokazali, da MCLR, ki je najpogostejša in najbolj toksična oblika mikrocistinov, povzroča poškodbe DNA, ki so oksidativne narave. Pokazali smo, da pride zaradi delovanja MCLR do povišanja reaktivnih kisikovih zvrsti (RKZ) in zaradi tega do porušanja ravnovesja znotrajceličnega antioksidanta, glutationa. Tako nas je v okviru projekta zanimalo, ali tudi NOD povzroča poškodbe DNA. Kot model smo izbrali HepG2 celice. Najprej smo ugotavljali, ali NOD vpliva na preživetje celic. Rezultati so pokazali, da po 24-urni izpostavitvi NOD do koncentracije 10 µg/ml ni zmanjšal preživetja celic, medtem ko je po 96h urah statistično značilno vplival na proliferacijo celic. S testom komet smo ugotavljali, ali toksin povzroča poškodbe DNA. Po štirih urah izpostavitve NOD (0.01-1 µg/ml) ni povzročil statistično značilnega povišanja poškodb DNA, medtem ko smo po 24-urni izpostavitvi zaznali od doze odvisno povišanje poškodb. S fluorescenčno probo DCFH-DA smo pokazali, da pride do povišanega nastanka RKZ kot tudi sprememb v vsebnosti reducirane glutationa, kar smo ugotavljali s fluorescenčno probo mBCl (članek v pripravi).

Nadalje smo raziskali, ali MCLR povzroča kromosomske nepravilnosti na modelu celic HepG2. Mikrojedra lahko vsebujejo cel kromosom, ali le del kromosoma. V zadnjem času se metoda uporablja tudi za določanje jedrnih mostičkov in brstov. Jedrni mostički so pokazatelj nepravilnega popravljanja DNA, razporejanja centrosomov ali zlepljanja koncev telomer. Predvideva se, da nastanejo, ko v anafazi delitve pride do razporejanja centromer dicentričnih kromosomov na nasprotne pole celice. Jedrni brsti nastanejo, ko se odvečna DNA in/ali amplificirana DNA odstrani iz jedra. Brsti imajo enako morfologijo kot mikrojedra, le da so z glavnim jedrom povezana. Rezultati testa mikronukleus so pokazali, da po 16-urah izpostavitve MCLR povzroča povišano frekvenco pojavljanja mikrojedra. V naši študiji smo prvič ugotavljali, ali MCLR povzroča mostičke in brste. Izkazalo se je, da je MCLR povišal frekvenco mostičkov odvisno od koncentracije, vendar povišanje ni bilo statistično značilno, medtem ko vpliv MCLR na pojavljanje brstov nismo zaznali. Hkrati smo določali tudi mitotski indeks in rezultati so pokazali, da je

cianobakterijski toksin vplival na delitev celic.

Da bi potrdili vpliv MCLR na proliferacijo HepG2 celic, smo celice izpostavili različnim koncentracijam toksina (0.01-1 $\mu\text{g/ml}$) različno dolgo (do 96 ur). MCLR je zmanjšal število celic v odvisnosti od doze (0.1-1 $\mu\text{g/ml}$) in časa (24-96 h). S pomočjo imunocitokemijskega barvanja smo ugotavljali vpliv toksina na proliferacijski marker Ki-67. Razmerje proliferirajočih celic se je po 24-urni izpostavitvi statistično značilno zmanjšalo pri izpostavljenih celicah, medtem ko smo po 48-urah zaznali manj proliferirajočih celic, vendar se število ni značilno razlikovalo od kontrole. Vpliv MCLR na proliferacijo HepG2 celic smo potrdili s pomočjo analize celičnega cikla. Po 24-urah smo v primerjavi s kontrolno skupino pri celicah izpostavljenim MCLR (1 $\mu\text{g/ml}$) zaznali manjši odstotek celic, ki so bile v G_2/M fazi, medtem ko je bil odstotek celic večji v G_0/G_1 fazi. Po 48-urah smo zaznali značilno povišanje celic v G_2/M pri najvišji koncentraciji MCLR (1 $\mu\text{g/ml}$), medtem ko smo pri (0.1 $\mu\text{g/ml}$) izmerili manjši odstotek celic v tej fazi predvsem na račun večjega odstotka celic v S fazi (članek v pripravi).

Vpliv MCLR na programirano celično smrt, apoptozo, smo ugotavljali s številnimi metodami. Najprej nas je zanimalo, ali MCLR vpliva na spremembo mitohondrijskega membranskega potenciala (MMP), kar smo določali s pomočjo fluorescenčnega označevalca JC-1. Pri koncentraciji 1 $\mu\text{g/ml}$ MCLR je že po eni uri izpostavitve prišlo do porušitve MMP, spremembe MMP pa so bile največje po 3 oziroma 4 urah. Nadalje se je sprememba MMP pri izpostavljenih celicah začela zmanjševati glede na kontrolno skupino in se po šestih urah MMP ni več statistično značilno razlikoval od kontrolne skupine. Spremembo MMP smo merili do 24 ur izpostavitve celic MCLR.

Nadalje nas je zanimalo, ali se zaradi delovanja MCLR poviša aktivnost kaspaz 3/7. Kaspazi 3 in 7 igrata ključno efektorsko vlogo v eni izmed poti, ki lahko privede do procesa apoptoze pri sesalskih celicah. Celice HepG2 smo izpostavili različnim koncentracijam MCLR (0,01-1 $\mu\text{g/ml}$). Aktivnost kaspaz 3/7 se je povišala le pri celicah, ki so bile izpostavljene 1 $\mu\text{g/ml}$ MCLR in se je statistično značilno od kontrolne skupine razlikovala do 2 ur izpostavitve, medtem ko po 4 urah nismo zaznali razlik med kontrolno in izpostavljenimi skupinami.

V okviru projekta smo si zastavili, da bomo raziskali vpliv MCLR, na izražanje genov na nivoju mRNA s pomočjo metode kvantitativni PCR v realnem času (qRT-PCR). Glede na naše predhodnje rezultate, smo se odločili, da bomo določali kinetiko izražanja izbranih genov (p53, p21, mdm2, gadd45a, bcl-2, bax, pericentrin), ki so vpleteni v odgovor celice an DNA poškodbe in apoptozo. Celice smo izpostavili različnim koncentracijam MCLR (0,01-1 $\mu\text{g/ml}$) za 2, 4, 6, 8 in 16 ur. Rezultati so pokazali statistično značilno povišano izražanje tumor supresorskega gena *p53* in genov, na katerih regulacijo vpliva (*p21*, *gadd45a*, *mdm2*) kot tudi povišano izražanje pro-apoptotičnega gena *bax*, ne pa tudi anti-apoptotičnega gena *bcl*. Povišana raven izražanja *mdm2*, *p21* in *gadd45a* potrjuje prejšnje predloge, da MCLR deluje kot genotoksičen karcinogen.

Nadalje nas je zanimalo, kakšen je vpliv NOD na izražanje izbranih genov (p53, p21, mdm2, gadd45a, bcl-2, bax) na ravni mRNA izpostavljenih celic. HepG2 celice smo izpostavili 4, 12 in 14 ur NOD (0,01-1 $\mu\text{g/ml}$). Ugotovili smo, da se izražanje genov zaradi delovanja NOD razlikuje od MCLR, saj pri nobeni izbrani koncentraciji in času izpostavitve nismo zaznali spremembe izražanja genov glede na kontrolno skupino. Nadalje smo analizirali vpliv NOD na izražanje genov, ki so vpleteni v oksidativen stres (katalaza, GCLC, GPX1, GRS, SOD1, NOS2). Po 4 in 12-urni izpostavitvi toksinu smo zaznali znižano izražanje omenjenih genov, medtem ko se po daljšem času izpostavitve (24 ur) izražanje genov statistično značilno poviša v primerjavi s kontrolo.

V okviru projekta smo raziskali tudi, ali MCLR, ki je znan jetrni toksin povzroča poškodbe v ne-jetrnih celicah. Kot model črevesih celic smo izbrali CaCo2 celice, kot model možganskih celic smo izbrali IPDDC-A2 celice in kot model limfocitov NCNC celice ter iz periferne krvi izolirane človeške limfocije. Periferno človeško kri (limfocite) smo izpostavili MCLR (0,01-10 µg/ml) za 4, 6 in 24 ur. Mikrocistin ni vplival na preživelost celic, je pa po 6 in 24 urah povzročil statistično značilno povišano količino eno-verižnih prelomov DNA kot tudi oksidativne poškodbe (članek v pripravi). Pokazali smo, da MCLR pri višjih koncentracijah (10 µg/ml) zmanjša preživelost črevesnih celic, pri netoksičnih koncentracijah pa povzroča poškodbe DNA. Vpliva toksina na smrtnost in poškodbe DNA nismo zaznali pri celicah IPDDC-A2 in NCNC pri testiranih pogojih. Opazili smo povišan nastanek prostih radikalov zaradi delovanja MCLR pri CaCo2 in IPDDC-A2 celicah.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Cilje, ki smo si jih zastavili v projektu, smo uspešno izpolnili, kar je razvidno iz objav rezultatov projekta. Do sedaj smo že objavili dva izvorna znanstvena članka v mednarodnih revijah, načrtujemo objavo še vsaj treh člankov, rezultate pa smo predstavili na številnih konferencah. V okviru projekta smo ugotovili, da cianobakterijski toksini kot vzorci mešanice večih toksinov, povzročajo poškodbe DNA. To je pomembno, saj v naravi najdemo cianobakterijske toksine v obliki kompleksnih vzorcev, kjer lahko pride do sinergističnega delovanja med posameznimi toksini kot tudi z drugimi onesnažili. Zaradi tega je pomembno raziskati, kakšni so učinki kompleksnih vzorcev v primerjavi s čistimi toksini. Naše raziskave so privedle do novih spoznanj o mehanizmih genotoksičnega delovanja cianobakterijskih toksinov, mikrocistina-LR in nodularina. Prvi smo pokazali, da mikrocistin povzroča poškodbe DNA, ki so oksidativne narave, kar kaže, da lahko mikrocistini delujejo tudi kot iniciatorji tumorjev, ne le kot promotorji. Z raziskavami, ki smo jih izvedli v okviru projekta, smo bili eni izmed prvih, ki so pokazali, da mikrocistin vpliva na izražanje genov na nivoju mRNA. Pokazali smo tudi, da se mehanizem genotoksičnega delovanja mikrocistina-LR in nodularina razlikujeta.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

V programu raziskovalnega projekta ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<p><i>SLO</i> Vzorci z mikrocistinom-LR induciranih sprememb izražanja genov, ki so vpleteni v odgovor na poškodbe DNA in apoptozo</p> <p><i>ANG</i> Patterns of microcystin-LR induced alteration of the expression of genes involved in response to DNA damage and apoptosis.</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> V članku smo raziskali učinke MCLR na izražanje izbranih genov, ki so vpleteni v celični odgovor na DNA poškodbe in apoptozo. Zaznali smo signifikantno povišano izražanje tumor supresorskega gena p53 in genov, ki jih le-ta regulira in so vpleteni v popraviljanje DNA in regulacijo celičnega cikla (p21, gadd 45a, mdm2) kot tudi povišano izražanje pro-apoptotskega gena bax, ne pa tudi sprememb anti-apoptotskega gena bcl. Povišano izražanje mdm2, p21 in gadd45a potrjuje naše predhodne predloge, da je MCLR genotoksičen karcinogen.</p> <p>In the article we explored the effect of MCLR on the expression of selected genes known to be involved in the cell response to DNA damage and apoptosis. We found a significantly elevated expression of tumour suppressor gene p53 and its downstream-regulated genes involved in DNA repair and</p>

		ANG	cell cycle regulation (p21, gadd 45a, mdm2), as well as increased expression of the pro apoptotic gene bax, but no alterations of the anti-apoptotic bcl-2. Up-regulation of the expression of mdm2, p21 and gadd45a provides strong support for our previous suggestion that MCLR is a genotoxic carcinogen.
	Objavljeno v		ŽEGURA, Bojana, ZAJC, Irena, LAH TURNŠEK, Tamara, FILIPIČ, Metka. Patterns of microcystin-LR induced alteration of the expression of genes involved in response to DNA damage and apoptosis. <i>Toxicol (Oxford)</i> . [Print ed.], 2008, issue 4, vol. 51, str. 615-623. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicol.2007.11.009 .
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1820239
2.	Naslov	SLO	Različna občutljivost celic človeškega črevesnega adenokarcinoma, astrocitoma in limfoblastoidnih celic na z MCLR inducirane RKZ in DNA poškodbe
		ANG	Different sensitivities of human colon adenocarcinoma, astrocytoma and lymphoblastoid (NCNC) cell lines to MCLR induced ROS and DNA damage
	Opis	SLO	Raziskali smo učinke netoksičnih koncentracij MCLR na nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti (RKZ) in poškodb DNA na človeških celicah adenokarcinoma CaCo2, astrocitoma IPDDC-A2 in limfoblastoidnih celicah NCNC. MCLR je zmanjšal preživelost CaCo2 celic. Izmerili smo povišan nastanek znotrajceličnih RKZ pri CaCo-2 in IPDDC-A2 celicah. S komet testom smo pokazali, da je MCLR pri netoksičnih koncentracijah povzročil od časa in doze odvisno povišanje poškodb DNA pri celicah CaCo2. Rezultati kažejo, da lahko poleg jetrnih tudi črevesne celice obravnavamo kot tarča toksičnega delovanja mikrocistinov.
		ANG	We have investigated the effect of noncytotoxic concentrations of MCLR on the generation of reactive oxygen species (ROS) and DNA damage in human colon adenocarcinoma CaCo2, astrocytoma IPDDC-A2 and B-lymphoblastoid NCNC cell lines. MCLR reduced viability of CaCo2 cells and increased ROS production in CaCo2 and IPDDC-A2. Using the comet assay, we showed that MCLR, at noncytotoxic concentrations, induced time and dose dependent increase of DNA damage in CaCo2 cells. These results indicate that, in addition to liver, colon cells should also be considered as a target for microcystin toxicity.
	Objavljeno v		ŽEGURA, Bojana, VOLČIČ, Meta, LAH TURNŠEK, Tamara, FILIPIČ, Metka. Different sensitivities of human colon adenocarcinoma (CaCo-2), astrocytoma (IPDDC-A2) and lymphoblastoid (NCNC) cell lines to microcystin-LR induced reactive oxygen species and DNA damage. <i>Toxicol (Oxford)</i> . [Print ed.], 2008, vol. 52, no. 3, str. 518-525. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicol.2008.06.026 .
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		1889871	
3.	Naslov	SLO	Podaljšana izpostavljenost podgan neletalnim odmerkom mikrocistina-LR povzroči poškodbe DNA v različnih organih
		ANG	Subchronic exposure of rats to sublethal dose of microcystin-YR induces DNA damage in multiple organs
	Opis	SLO	V študiji smo ugotavljali, ali MCYR poškoduje poleg jetrnih celic tudi celice drugih organov. Samci podgan Fisher F344 so bili izpostavljeni subletalnim dozam (vsak drug dan 10 µg/kg b.w.; i.p) MCYR en mesec. Poškodbe DNA izoliranih celic smo merili s testom komet. Povišanje DNA poškodb MCYR-izpostavljenih živalih smo opazili v možganih, jetrih, ledvicah, pljučih, medtem ko DNA limfocitov in vranice ni bila poškodovana. Pokazali smo, da subkronične izpostavitve subletalnim dozam MC lahko povzročijo sistemsko genotoksičnost in ne vplivajo le na jetra, temveč tudi na druge organe.
		ANG	In the study we determined if MCYR influence apart of liver also other organs. Male Fisher F344 rats were exposed to sublethal dose (every second day 10 µg/kg b.w.; i.p) of MCYR for one month. The DNA damage in isolated cells was measured with the comet assay. An increase of DNA damage in MCYR-exposed animals observed in brain, liver, kidney and lung cells, while DNA from lymphocytes and spleen cells was not affected. We demonstrated that subchronic exposure to sublethal doses of MCs can induce systemic genotoxicity, and it affects not only the liver but also other organs.
		FILIPIČ, Metka, ŽEGURA, Bojana, SEDMAK, Bojan, HORVAT-ŽNIDARŠIČ,	

	Objavljeno v		Irena, MILUTINOVIĆ ŽIVIN, Aleksandra, ŠUPUT, Dušan. Subchronic exposure of rats to sublethal dose of microcystin-YR induces DNA damage in multiple organs = [Podaljšana izpostavljenost podgan neletalnim odmerkom mikrocistina-LR povzroči poškodbe DNA v različnih organih]. Radiol. oncol. (Ljublj.), 2007, no. 1, vol. 41, str.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1724751
4.	Naslov	SLO	Genotoksičnost mikrocistina-LR v cianobakterijskih izvlečkih
		ANG	Genotoxicity of microcystin-LR and cyanobacterial extracts
	Opis	SLO	Genotoksično aktivnost izvlečkov pripravljenih iz različnih sevov cianobakterij v kulturi, ki proizvajajo različne količine in spektre mikrocistinov, smo ovrednotili z različnimi biotesti (test MTT, test komet, test mikrojedr, MutaMouse test). Vsi izvlečki so povzročili poškodbe DNA vključno s tistimi, ki niso vsebovali MCjev. Ti podatki nakazujejo, da cianobakterije poleg MCjev tvorijo še druge metabolite, ki so genotoksični in predstavljajo tveganje za okolje in zdravje človeka.
		ANG	The genotoxic activity of the extracts prepared from different strains of cultured cyanobacteria producing different quantities and spectrum of MCs was evaluated using different bioassays (MTT assay, comet assay, micronucleus, MutaMouse). All the extracts induced DNA damage including those not containing MCs. These data indicate that besides MCs also other cyanobacterial metabolites are (produced by these cyanobacteria and are) genotoxic and represent environmental and human health risk.
	Objavljeno v		FILIPIC, Metka, ŽEGURA, Bojana, GRUMT, T., PICK, F., LEBLANC, S., RODRIGUEZ, R. A., WHITE, P. Genotoxicity of microcystin-LR and cyanobacterial extracts. V: 38th Annual meeting : Environmental Mutagen Society, October 20-24, 2007, Hyatt Regency Atlanta, Atlanta, Georgia : [program and abstracts], (Special issue of Environmental and molecular mutagenesis, ISSN 0893-6692, Vol. 48., no. 7). Atlanta, 2007: EMS, 2007, B13.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		1798223
5.	Naslov	SLO	DNA poškodbe celic človeškega hepatoma (HepG2) in človeških limfocitov iz periferne krvi po izpostavitvi mikrocistinu-LR
		ANG	DNA damage in human hepatoma cell line (HEPG2) and peripheral blood lymphocytes after microcystin-LR exposure
	Opis	SLO	V raziskavi smo ugotavljali genotoksično aktivnost MCLR na HepG2 celicah in limfocitih človeške periferne krvi s testom komet. Nastanek DNA verižnih prelomov v celicah HepG2 je bil odvisen od doze in časa. Največ DNA poškodb smo zaznali po 4 urah izpostavitve. Pri človeških limfocitih so bile potrebne višje koncentracije MCLR in daljši časi izpostavitve, da smo zaznali DNA poškodbe. Rezultati so pokazali, da se človeške jetrne celice in človeški limfociti razlikujejo v občutljivosti na cianobakterijski peptid MCLR.
		ANG	In the study the genotoxic activity of MCLR on HepG2 cells and human peripheral blood lymphocytes was investigated using the comet assay. The induction of DNA strand breaks in HepG2 cells was dose and time dependent with the maximal DNA damage detected after 4 hours of exposure. In human lymphocytes higher concentrations of MCLR and longer exposure times were needed to induce DNA damage. The results showed that human hepatoma cells and human lymphocytes have different sensitivity towards cyanobacterial peptide MCLR.
	Objavljeno v		ŽEGURA, Bojana, GAJSKI, Goran, GARAJ-VRHOVAC, Vera, FILIPIC, Metka. DNA damage in human hepatoma cell line (HEPG2) and peripheral blood lymphocytes after microcystin-LR exposure. V: 10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM), Firenze, Italy, August 20-25, 2009. The Renaissance of Environmental Mutagenesis : Scientific Program and Abstract Book. Firenze: Italian Environmental Mutagen Society, 2009, str. 136.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		2141519

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	<i>SLO</i>	Vloga prostih kisikovih zvrsti pri poškodbah DNA in mutagenezi .
		<i>ANG</i>	The role of oxigen free radicals in DNA damage and mutation induction .
	Opis	<i>SLO</i>	Vloga prostih kisikovih zvrsti pri poškodbah DNA in mutagenezi je vabljeno poglavje, kjer avtorici obravnavata izvor in vrste prostih kisikovih zvrsti v organizmu, poškodbe, ki jih povzročajo v molekuli DNA, mehanizme preprečevanja nastanka in popravljanja posameznih tipov poškodb DNA, ter vlogo posameznih tipov poškodb in defektov mehanizmov popravljanja pri nastanku mutacij, karcinogenezi in v procesih staranja.
		<i>ANG</i>	The role of oxigen free radicals in DNA damage and mutation induction is invidet chapter in a monograph, where the authors talk about the occurrence of ractive oxygen species in the organism, damages on the DNA molecule, the mechanisms for the prevention an repair of different types of DNA damage as well as the role of individual damage types and failure of the repair mechanisms in the processes of mutagenesis, carcinogenesis and aging proesses.
	Šifra	B.06 Drugo	
	Objavljeno v	FILIPIC, Metka, ŽEGURA, Bojana. The role of oxigen free radicals in DNA damage and mutation induction. V: VALON, Charles L. (ur.). New developments in mutation research. New York: Nova Science Publishers, 2007, 2007, str. 97-131. [COBISS.SI-ID 1624399]	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
COBISS.SI-ID	1624399		
2.	Naslov	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Opis	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
3.	Naslov	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Opis	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
4.	Naslov	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Opis	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
COBISS.SI-ID			
5.	Naslov	<i>SLO</i>	
		<i>ANG</i>	

Opis	SLO	
	ANG	
Šifra		
Objavljeno v		
Tipologija		
COBISS.SI-ID		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

1. D.09: Mentorstvo doktorandom: Mentor doktorski študentki Alji Štraser, ki v okviru svoje doktorske naloge raziskuje genotoksično delovanje čistih cianobakterijskih toksinov in v kombinaciji s splošno razširjenimi okoljskimi onesnažili. Okviren naslov: "Kombinirani učinki cianobakterijskih toksinov in okoljskih onesnažil".
2. D.03: Predstavnica Slovenije v svetu Evropske zveze za mutagenozo okolja (dokumentirano: <http://www.eems-eu.org/eems/article?2>)
3. D.03: Članica mednarodnega znanstvenega sveta Mednarodne konference Okoljske toksikologije (the International Conference on Environmental Toxicology) v letu 2008

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Poznavanje celičnih in molekularnih mehanizmov delovanja cianobakterijskih toksinov omogoča boljše razumevanje njihove vloge pri nastanku in razvoju raka. V študijah, kjer smo raziskovali mehanizme genotoksične aktivnosti kompleksnih mešaníc izvlečkov cianobakterijskih toksinov in čistih cianotoksinov (mikrocistin-LR in nodularin), smo pokazali, da so izvlečki kot tudi čisti toksini povzročili poškodbe DNA pri HepG2 celicah. Bili smo eni izmed prvih, ki so pokazali, da je povišanje verižnih prelomov posledica nastanka znotrajceličnih kisikovih zvrsti zaradi izpostavitve celic toksinom. Nadalje smo pokazali, da MCLR povzroča nastanek mikrojedr in vpliva na delitev celic. V okviru naših študij smo pokazali, da cianobakterijska toksina MCLR in NOD vplivata na izražanje številnih genov, ki so vpleteni v celičen odgovor na poškodbe DNA in apoptozo. Pokazali smo, da se vzorci izražanja genov razlikujejo za oba preiskovana toksina. Poleg tega smo pokazali, da so se profili izražanja genov razlikovali s časom izpostavitve, kar je predvsem pomembno pri toksikogenomskih študijah, kjer se ponavadi izražanja genov določajo le pri eni ali dveh časovnih izpostavitvah. Rezultati raziskave so pokazali različno občutljivost različnih tipov sesalčjih celic na učinke ne-citotoksičnih doz cianobakterijskega peptida, mikrocistina-LR. Zelo pomembno spoznanje je relativno visoka občutljivost črevesnih celic CaCo2 na genotoksično delovanje MCLR, kar nakazuje, da je potrebno poleg jeter tudi črevo obravnavati kot tarča toksičnega delovanja mikrocistinov, še posebej pri dolgodobnih subletalnih izpostavitvah. Rezultati raziskave so doprinesli novo znanje za boljše razumevanje delovanja mikrocistina-LR in nodularina na celične procese na molekularnem nivoju, kar lahko vodi do sprememb v celosti genoma in posledično mutacij. Poleg tega so naši rezultati pomembno doprinesli k dokazom, da mikrocistini ne delujejo le kot tumorski promoterji, ampak tudi kot iniciatorji. Pomembnost teh naših izsledkov ja razvidna iz rednega citiranja naših raziskav v člankih, ki se nanašajo na raziskave mehanizmov karcinogenega delovanja mikrocistinov. Pomembnost naših izsledkov je razvidna iz rednega citiranja naših raziskav v člankih, ki se nanašajo na raziskave mehanizmov karcinogenega delovanja mikrocistinov.

ANG

Knowing the cellular and molecular mechanisms of the activity of cyanobacterial toxins enables better understanding of their role in cancer initiation and promotin. In our studies of the mechanisms of genotoxic activity of compex cyao bacterial extracts and pure cyanotoxins (microcystin-LR and nodularin) showed that the extracts as well as pure toxins induced DNA damage in HepG2 cells. We were the first who showed that increased DNA strand breaks were the consequence of intracellular reactive oxygen species formation after the exposure of cells to the toxins. Furtehmore, we showed that MCLR induced micronuclei formation and influenced cell division. In the frame of our studies we showed that

cyanobacterial toxins MCLR and NOD influenced the expression of several genes involved in cellular responses to DNA damage and apoptosis and that the gene expression patterns for both tested toxins were not the same. Moreover, we showed that the gene expression profiles varied with time of exposure, which should be carefully considered in toxicogenomic studies where gene expression is usually determined at only one or two time points of exposure. The results from the study showed different sensitivity of various mammalian cell types towards the effects of non-cytotoxic doses of the cyanobacterial peptide, MCLR. A very important finding was relatively high sensitivity of colon derived CaCo-2 cells towards the genotoxicity of MCLR, which indicates that in addition to liver, colon should also be considered as a target of microcystin toxicity, particularly at long-term sub-lethal exposures. The results obtained from the proposed research contribute to better knowledge and understanding of microcystin and nodularin activity on cellular processes on molecular level, which can lead to changes in genome integrity and consequently mutations. Moreover, these results importantly contributed to evidence, that microcystins are not only tumor promoters, but also their initiators. The importance of our findings can be seen from regular citing of our research in papers dealing with the mechanisms of microcystine carcinogenicity.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V Sloveniji je mnogo površinskih vod močno eutroficiranih in v večini teh vodnih telesih lahko najdemo cianobakterijske vrste, ki povzročajo cvetenje. Masovna cianobakterijska cvetenja se v Sloveniji pojavljajo predvsem v SV regijah, kjer je razvito poljedelstvo. Cvetenja se pojavljajo skoraj vsako leto v poletno-jesenskih mesecih. Poleg te regije sta pomembni še dve lokaciji, ki sta povezani s pogostim pojavljanjem cianobakterij, jezero Bled in Koseški bajer, kjer so razvite rekreacijske aktivnosti.

Cianobakterije tvorijo številne cianotoksine, ki po propadu celic preidejo v okoliško vodo. Takšne eutroficirane vode predstavljajo stalno grožnjo za zdravje ljudi in živali, saj akumulirajo visoko toksične snovi. Tako je lahko populacija ljudi, ki živi v predelih, kjer je voda onesnažena s cianobakterijskimi toksini, kronično izpostavljena tem toksinom in pričakujemo lahko, da so ti ljudje podvrženi večjemu tveganju za pojav raka. Poleg tega je tudi možna onesnaženost pitne vode, kar lahko predstavlja resen problem, zato je pomembno, da poznamo, kakšne so nevarnosti za zdravje ljudi ter da na osnovi tega uvedemo ustrezne preventivne ukrepe. To kaže, da bi bila potrebna redna kontrola prisotnosti toksinov v pitni vodi.

Prepoznavanje nevarnosti za zdravje je pomembno dejstvo za razvoj strategij upravljanja o tveganju, da bi zmanjšali probleme, ki nastanejo zaradi cianobakterijskih toksinov in celic v pitni vodi in vodi za rekreacijo. Smatra se, da trenutno ni dovolj informacij, da bi določili smernice za uporabo vode onesnažene s cianobakterijami in njihovimi toksini v pitne namene, rekreacijo, kmetijsko proizvodnjo, ribištvo in varovanje ekosistema.

Rezultati naše študije doprinašajo k boljšemu razumevanju mehanizmov in celičnih poti, ki so vključene pri toksinih/genotoksičnih aktivnostih mikrocistinov in nodularinov. Novi podatki so potencialno uporabni za slovensko regulativo za postavitve varnih koncentracijskih vrednosti za cianobakterijske toksine v pitni vodi kot tudi vodah, ki se uporabljajo za rekreacijo. Naši rezultati o genotoksični aktivnosti mikrocistina/nodularina so bili objavljeni v mednarodnih znanstvenih revijah in predstavljeni na številnih znanstvenih srečanjih v Sloveniji in v tujini, kar vodi do boljšega zavedanja o toksičnem potencialu cianobakterijskih toksinov.

ANG

In Slovenia there are several areas where surface freshwaters are highly eutrophicated and in the majority of these surface water bodies bloom forming cyanobacterial species can be found. In Slovenia massive cyanobacterial blooms are frequent in the North-Eastern region with high agricultural activities and occur almost every year in summer-autumn months. Apart of this region two other locations are important with frequent occurrence of cyanobacteria lake Bled and pond Koseze where high recreational activities are developed.

The cyanobacteria form several cyanotoxins that are released into surrounding water after the cell lysis. Such eutrophicated waters represent a permanent threat to human and environmental health, since they accumulate highly toxic substances. Therefore, human population living in the areas with high cyanobacterial toxin contamination can be cronicly exposed to these toxins and it is expected that these people are exposed to elevated risk for cancer. Moreover the possible contamination of drinking water is becoming a serious problem therefore it is essential to know the hazard these contaminants represent in order to introduce adequate preventive measures. This indicates that regular control of the presence of these toxins in drinking water would be necessary.

Recognition of health hazards is an important factor for the development of risk management strategies to reduce problems presented by cyanobacterial toxins and cells in potable and recreational waters. It is considered that there is currently insufficient information to derive

guidelines for the use of water contaminated by cyanobacteria or their toxins for drinking purpose, recreation, agricultural production, fisheries and ecosystem protection. The results of our studies contribute to better understanding of mechanisms and cell pathways involved in toxic/genotoxic activity of microcystins and nodularins. This new data is potentially useful for Slovene regulations for setting the safe concentration values for cyanobacterial toxins in drinking as well as recreational waters. Our results on microcystin/nodularin genotoxic activities were published in international scientific papers and reported on numerous scientific meetings in Slovenia and abroad what could lead to better awareness about toxic potential of cyanobacterial toxins.

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 upravljaljskih 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 upravljaljskih 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!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					

G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

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:

Bojana Žegura	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

13.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/22

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² 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](#)

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

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11).

pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ 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](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

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/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/2010 v1.00

45-5D-AD-24-BF-F2-16-7B-14-8C-6F-F1-DC-E7-11-D5-E8-08-6E-21