

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/226



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4267
Naslov projekta	Raziskave vlog inhibitorjev cisteinskih proteaz v mehanizmu razvoja in metastaziranja tumorjev mlečnih žlez
Vodja projekta	21619 Olga Vasiljeva
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3780
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	2990 Center odličnosti za integrirane pristope v kemiji in biologiji proteinov, Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Metastaze predstavljajo enega izmed največjih izzivov pri zdravljenju raka, saj odločajo o smrtnosti in povzročijo znatno zmanjšanje kvalitete življenja. Cilj tega projekta je identifikacija molekularnih poti, ki so udeležene v regulaciji in medsebojnem delovanju med rakastimi

celicami in mikrookoljem, tako na primarnih kot tudi na sekundarnih mestih.

Cisteinske proteaze so danes poznane kot ključni regulatorji kompleksne mreže molekulskih interaktorjev, ki modulirajo lastnosti rakastih celic in njihovega mikrookolja. Med njimi so lizosomske cisteinske proteaze (klan CA, družina C1) imenovane katepsini, ki so vpletene v številne celične procese, pomembne za normalno delovanje celic. Poleg tega imajo pomembno vlogo v patoloških stanjih, kot je npr. rak. Nivo izražanja cisteinskih katepsinov je pogosto povezan s slabo prognozo za pacienta obbolelega za rakom in merljiv kot potencialni prognostični marker za mnoge tipe raka. Proteolitična aktivnost cisteinskih katepsinov je uravnavana z endogenimi inhibitorji kot so stefini, cistatini in serpini. Mnogi so povezani z patološkimi stanji vključno z rakom, vendar njihove specifične vloge v tem procesu ostajajo slabo določene.

Ta projekt se je začel z namenom kritične ocene pomembnosti ekstra in intracelularnih inhibitorjev lizosomskih cisteinskih peptidaz iz tumorskih celic in različnih tipov celic iz tumorske strome na tumorsko napredovanje in metastaziranje. Delo temelji na gensko spremenjenih miših s stalno odsotnostjo proteaznih inhibitorjev (stefin B, cistatin C) ter na zdravljenju raka pri miših z že uveljavljenim antibiotikom nitroksolinom, ki deluje kot selektivni inhibitor katepsina B. Na transgenem mišjem modelu karcinogeneze mlečne žlezesmo analizirali različne stopnje tumorskega napredovanja (tumorska rast, histopatološko ocenjevanje, itd.) in metastaziranja (nastanek, rast, itd.) v povezavi z izražanjem proteaznih inhibitorjev. Imunohistokemijsko smo analizirali primarne tumorje in metastaze PyMT miši za pomembne procese tumorskega razvoja, vključno z angiogenezo, celično proliferacijo, apoptozo, invazivnostjo itd. Primarne tumorske celice pridobljene iz tumorjev mlečne žleze PyMT transgenih miši z različnimi genskimi spremembami izražanja proteaznih inhibitorjev (divjji tip in tip s pomanjkljivim izražanjem proteaznih inhibitorjev) so služile kot osnova za preiskave interakcij tumor-stroma, *in vitro* invazivnosti in druge teste. Da bi razlikovali vplive primarnih tumorskih celic in tumorskega mikrookolja na tumorsko invazivnost in metastaziranje, smo uporabili transplantirani mišji model raka, pri katerem smo bodisi implantirali tumorske celice v maščobne blazinice ali pa v repno veno miši.

Transgene (MMTV-PyMT) mišje celice bodo pridobljene z EU PF7-HEALTH projektom "Understanding and fighting metastasis by modulating the tumour microenvironment through interference with the protease network." (MICROENVIMET), FP7-HEALTH-2007-A / 201279, (O. Vasiljeva co-PI), 1~243000 EUR; (2008-2012, 4 leta).

ANG

Metastasis is the most serious challenge for cancer treatment, representing the major death-determinant and causing a significant reduction in the quality of life. The objectives of the present project have been to identify molecular pathways involved in the regulation of interplay between cancer cells and their microenvironment both at primary and secondary sites.

Proteases are now recognized as key regulators of a complex network of interacting molecules that modulate the properties of cancer cells and their microenvironment. Among them are lysosomal cysteine peptidases (clan CA, family C1), so called cathepsins, involved in a number of cellular processes important for normal cell function as well as playing an important role in some pathological conditions, such as cancer. The expression of cysteine cathepsins have often been positively correlated with a poor prognosis for cancer patients and measured as potential prognostic markers for several types of cancer. Proteolytic activity of cysteine cathepsins is regulated by endogenous inhibitors stefins, cystatins and serpins. The fluctuations in their expression have been linked to pathological states including cancer; however, their specific roles in that process remain poorly defined.

This project was initiated to critically evaluate the importance of the extracellular and intracellular lysosomal cysteine peptidase inhibitors from tumor cells and different cell types in the tumor-supporting stroma for tumor progression and metastasis. The work was based on genetically modified mice with a constitutive deficiency for protease inhibitors (stefin B and cystatin C). Transgenic mouse model of mammary carcinogenesis – Tg(MMTV-PyMT) – were used for analyses of different stages of tumor progression (tumor growth, histopathological grading, etc.) and metastases (incidence, growth, etc.) in correlation to protease inhibitors expression. We performed immunohistochemically analyze primary tumors and metastasis of PyMT mice for processes important for tumor development and progression, including angiogenesis, cell proliferation, apoptosis, invasion, etc. The primary tumor cells, obtained from mammary tumors of PyMT transgenic mice (wild type and depleted in protease inhibitors expression) were used as a basis for investigations of tumor-stroma cells

interactions, pre-metastatic niche concept, *in vitro* invasion and other assays. In order to dissociate the effects of primary tumor cells and tumor microenvironment for tumor invasion and metastasis, we used an adoptive transfer models, either implanting tumor cells in the fat pad or injecting them in the tail vein of recipient mice.

Transgenic (MMTV-PyMT) mice cells were obtained through the consortia of the EU FP7-HEALTH project "Understanding and fighting metastasis by modulating the tumour microenvironment through interference with the protease network." (MICROENVIMET), FP7-HEALTH-2007-A / 201279 (O. Vasiljeva co-PI), 2008-2012.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Proteoliza igra ključno vlogo pri invaziji in metastaziranju raka. Številne klinične študije in znanstvene raziskave so pokazale, da imajo cisteinski katepsini pomembno vlogo pri razvoju raka. Katepsini pripadajo družini papainu podobnim proteazam (klan CA, družina C1) in so lokalizirani primarno v endosomalnih in lizosomalnih veziklih. Katepsini v različnih patoloških stanjih prehajajo iz endosomalnih in lizosomalnih veziklov bodisi tako, da se izločajo v zunajcelični prostor bodisi se premaknejo v citosol. Znano je, da imajo cisteinski katepsini pomembno vlogo pri razvoju tumorjev. Proteolitična aktivnost cisteinskih katepsinov je regulirana z njihovimi endogenimi inhibitorji, cistatini. Cistatini so naddružina endogenih inhibitorjev cisteinskih katepsinov, sestavljena iz treh družin: stefini (tip I), cistatini (tip II) in kininogeni (tip III). Stefin B se smatra kot glavni znotrajcelični inhibitor cisteinskih katepsinov v sesalskih celicah, kjer ščiti celice pred neželjeno proteolizo. Cistatin C pa se izraža zunaj celično v vseh tkivih. V zadnjem desetletju je bilo narejenih mnogo raziskav o vlogi cistatina C pri razvoju raka. Rezultati kažejo na različne in tudi nasprotujoče si vloge cistatina C pri razvoju raka. Projekt se je začel z namenom kritične ocene pomembnosti zunajceličnih in znotrajceličnih inhibitorjev lizosomskih cisteinskih peptidaz v tumorskih celicah in različnih tipih celic v tumorski stromi na napredovanje in metastaziranje raka. Delo temelji na gensko spremenjenih mišjih modelih s stalno odsotnostjo proteaznih inhibitorjev (stefin B ali cistatin C). Na transgenem mišjem modelu adenokarcinoma mlečne žleze – Tg (MMTVPyMT). Modulacijo tumorskega mikrookolja smo dosegli s parjenjem transgenih miši z mišmi, ki imajo izbit gen za proteazni inhibitor (stefin B ali cistatin C). V tej študiji smo izbrali kot model raka sev miši, ki je dovzeten za rak mlečnih žlez [Polyoma middle T antigen (PyMT)], pri katerih je ekspresija PyMT pod promotorjem dolge končne ponovitve mišjega virusa tumorjev mlečnih žlez (LTR MMTV) v epiteliju. Epitelij mlečnih žlez je podvržen zaporednemu malignemu napredovanju do invazivnega karcinoma, ki metastazira v pljuča v prvih treh mesecih življenja pri 100% miših (Guy *et al*, 1992).

Modulacijo tumorskega mikrookolja smo dosegli s parjenjem transgenih miši z mišmi, ki imajo izbit gen za proteazni inhibitor (stefin B ali cistatin C). V zadnjem letu smo izvedli tudi analizo *PyMT;wt*, *PyMT;StB^{-/-}* in *PyMT;CstC^{-/-}* skupin.

Pri miših z izbitim genom za stefin B (*PyMT;StB^{-/-}*) so se v primerjavi s kontrolno skupino (divji sev miši - *PyMT;wt*) razvili manjši tumorji. Proliferacijo tumorskih celic smo določili z imunohistokemijsko metodo z uporabo specifičnega proliferacijskega markerja (Ki67). Število Ki67 pozitivnih tumorskih celic se med skupinama miši ni bistveno razlikovalo. Glede na to, da se stefin B nahaja znotraj celice, smo predpostavili, da bi stefin B lahko sodeloval pri procesu celične smrti in bil na ta način odgovoren za manjše tumorje pri *PyMT;StB^{-/-}* miših, zato smo določili število odmrlih celic v primarnih tumorskih celičnih kulturah (*PyMT;StB^{-/-}* in *PyMT;wt*). V ta namen smo uporabili metodo TUNEL (terminal dUTP nick-end labeling), ki označi fragmentirano DNK. Pri tumorskih celicah *PyMT;StB^{-/-}* miši so bila prisotna večja območja odmrlih - nekrotičnih celic v primerjavi s kontrolno skupino ($p < 0,05$). Nekrotična območja smo določili z računalniško podprto histomorfometrijo. Delež nekrotičnih celic pri *PyMT;wt* miših znaša 1,5%, medtem ko pri *PyMT;StB^{-/-}* znaša 7-8%. Ta ugotovitev kaže na vlogo stefina B pri apoptozi tumorskih celic *in vivo*, kar smo potrdili z imunohistokemijskim barvanjem na aktivno kaspazo-3. *Ex vivo* analiza primarnih PyMT tumorskih celic ni pokazala pomembnejših učinkov zaradi odsotnosti stefina B v procesih angiogeneze, migracije in spontani celični smrt v primerjavi s kontrolnimi tumorskimi celicami. Pri tretiranju tumorskih celic z lizosomotrofnim agensom Leu-Leu-OMe, so tumorske celice *PyMT;StB^{-/-}* pokazale

znatno višjo občutljivost na apoptozo. Poleg tega so tumorske celice PyMT;StfB^{-/-} bolj nagnjene k celični smrti zaradi oksidativnega stresa. Ti rezultati kažejo na *in vivo* vlogo stefina B pri zaščiti tumorskih celic s spodbujanjem njihove odpornosti na oksidativni stres in na apoptozo, ki je sprožena preko lizosomske poti.

Tumorske celice proizvajajo povečano količino reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS), zato so tumorji izpostavljeni trajnemu oksidativnemu stresu. Vendar postanejo številne rakaste celice dobro prilagojene na oksidativni stres in razvijejo odpornost na oksidativni stres in z ROS posredovano apoptozo. Za potrebo objave članke v reviji *Oncogene* smo izvedli dodatne analize pri PyMT;wt in PyMT;StfB^{-/-} skupini miši. Analizirali smo nivo izražanja mRNA za katepsine B, L, S, H in X in ugotovili, da ni bilo razlik med skupinami, kar potrjuje, da izbitje stefina B ne vpliva na izražanje katepsinov v tumorjih. *Ex vivo* analiza tumorskih celic je pokazala, da so PyMT;StfB^{-/-} tumorske celice po 72 urni inkubaciji v gojišču brez dodanega seruma bolj občutljive na stresne pogoje kot je stradanje v primerjavi z PyMT;wt tumorskimi celicami.

Vzpostavili smo *in vivo* slikanje (fluorescenčno in bioluminiscenčno) z uporabo tumorskih PyMT celic, katere izražajo luciferazo kresničke s pomočjo lentivirusne transdukcije (bioluminiscenca), kar omogoča spremljanje rasti tumorjev, nastanek metastaz v tarčnih organih in spremljanje različnih zdravljenj raka.

Rezultati nakazujejo nov mehanizem, s katerim rakave celice vzpostavijo zaščito pred celično smrtjo preko lizosomalne poti in si s tem zagotovijo preživetje in napredovanje raka.

Pri PyMT;wt in PyMT;CstC^{-/-} skupini smo ovrednotili pričetek rasti tumorjev v transgenih miših s pomočjo palpiranja in merjenjem velikost tumorjev s kljunastim merilom. Za detekcijo pričetka tvorbe tumorjev smo palpirali vseh 10 mlečnih žlez vsak drugi dan od starosti 28 dni naprej pri tem, da nismo poznali genotipa. 30 dni po detekciji posameznega tumorja smo izmerili velikost le teh in izračunali volumne tumorjev. Iz »Kaplan-Meier« grafičnega prikaza je razvidno, da se mišim z izbitim genom za cistatin C pričnejo tumorji tvoriti bolj zgodaj v primerjavi s kontrolno skupino PyMT;wt, za prvi in drugi določeni tumor ($p < 0,05$ in $p < 0,01$). Zaradi zamika pri tvorbi tumorjev smo dodatno analizirali vpliv cistatina C na napredovanje tumorjev tako, da smo tumorje izmerili in stehali in ugotovili, da imajo PyMT;CstC^{-/-} miši manjše ($p < 0,001$) in za 22 % lažje ($p < 0,05$) tumorje v primerjavi s kontrolno skupino. Zaradi manjše velikosti tumorjev pri PyMT;CstC^{-/-} miših smo preverili celično proliferacijo, smrt in angiogenezo. Proliferacijo celic smo določili z imunohistokemijsko metodo z uporabo specifičnega markerja Ki67. PyMT;CstC^{-/-} tumorji so imeli za več kot 10% zmanjšano proliferacijo ($p < 0,05$) v primerjavi s kontrolno skupino. Vlogo pri procesih celične smrti smo analizirali z uporabo metode TUNEL. Pri PyMT;CstC^{-/-} smo ugotovili zmanjšano celično smrt ($p < 0,01$) v primerjavi s kontrolno skupino, medtem ko odsotnost cistatina C ni imela vpliva na angiogenezo in metastaziranje tumorskih celic v pljuča. Tudi delež tumorskih celic v pljučnih metastazah, pozitivnih na faktor Ki67, se med genotipoma ni bistveno razlikoval. Merili smo katepsinsko aktivnost v tumorskih lizatih pri obeh genotipih; ugotovili smo, da je bila katepsinska aktivnost povišana pri PyMT;CstC^{-/-} tumorskih lizatih ($p < 0,01$). Pri poskusu ortotopične transplantacije tumorskih celic v 4. levo mlečno žlezo mišim smo ugotovili, da so tumorji dosegli največjo velikost v primerih, ko smo FVB; wt mišim aplicirali PyMT;CstC^{-/-} tumorske celice oz. FVB;CstC^{-/-} mišim aplicirali PyMT;CstC^{-/-} tumorske celice. Tumorji so bili najmanjši pri miših genotipa FVB;CstC^{-/-}, ki so prejele PyMT;wt tumorske celice.

Poleg endogenih inhibitorjev obstajajo tudi ireverzibilni in reverzibilni inhibitorji proteaz. Kot dober reverzibilni inhibitor katepsina B se je izkazal nitroksolin, že dobro uveljavljen antibiotik za zdravljenje urinarnih infekcij, ki ima poleg protimikrobnega delovanja tudi sposobnost inhibicije proteazne aktivnosti katepsina B. V ta namen smo poskusili poustvariti podoben vpliv, kot ga ima izbitje gena za katepsin B v transgenem mišjem modelu raka mlečne žleze MMTV-PyMT na rast tumorjev in metastaziranje z uporabo ortotopično transplantiranega in transgenega PyMT mišjega modela raka mlečne žleze. Pri raziskovanju vpliva nitroksolina na napredovanje tumorjev in metastaziranje smo mišim (ortotopično transplantirane ali transgene) intraperitonealno injicirali vsak drugi dan 60 mg/kg nitroksolina. Pri ortotopično transplantiranem in transgenem modelu smo spremljali potek rasti tumorjev in izkazalo se je, da nitroksolin zavira rast tumorjev ($p < 0,05$), kar se je odrazilo v skoraj 50 % manjših tumorjih v

primerjavi s kontrolno skupino. Prav tako so bili tudi lažji tumorji lažji ($p < 0,01$) za skoraj 30 %. *Ex vivo* analiza tumorjev z imunofluorescenčnim barvanjem na marker anigogenezo CD31 je pokazala, da imajo tumorji po zdravljenju z nitroksolinom tudi precej zmanjšano ožiljenje. Znano je, da katepsin B pomembno vpliva na nastanek pljučnih metastaz in histološka analiza pljuč z uporabo računalniško vodene histomorfometrije je pokazala, da zdravljenje transgenih MMTV-PyMT miši z nitroksolinom vpliva na zmanjšano število pljučnih metastaz ($p < 0,05$) kot tudi na njihovo velikost ($p < 0,05$). Rezultati so bili sprejeti v objavo v reviji *Oncotarget* v marcu 2015.

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

Ocenjujemo da smo dosegli večino zastavljenih ciljev. Delo na stefinu B je bilo objavljeno v znanstveni reviji *Oncogene*, delo na cistatinu C prehaja v zaključno fazo analize. Raziskovalni članek z zdravljenjem z nitroksolinom je bil sprejet v objavo v znanstveni reviji *Oncotarget*. Eno doktorsko delo je bilo zagovorjeno, drugo doktorsko delo pa je v pripravi.

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

Sprememb zaenkrat ni. Rezultati raziskovanja vpliva odsotnosti stefina B so bili objavljeni v reviji *Oncogene* in rezultati o študiji na nitroksolinu so sprejeti v objavo v reviji *Oncotarget*. Delo na cistatinu je v teku. V okviru projekta potekata tudi dve doktorski nalogi. Miha Butinar (33315), ki je imel zagovor doktorske disertacije v letu 2014, Janja Završnik (34458) je sedaj v tretjem letniku doktorskega študija. Njen doprinos je ključnega pomena pri izvajanju tega interdisciplinarnega projekta, saj je po svoji stroki zaključila študij veterine. Rezultati študije zdravljenja z nitroksolinom so bili sprejeti v tisk v reviji *Oncotarget*.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	26964263	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Odsotnost stefina B povzroči zmanjšano rast tumorjev preko povečane občutljivosti tumorskih celic na oksidativni stres v mišjem modelu raka mlečne žleze	
	ANG	Stefin B deficiency reduces tumor growth via sensitization of tumor cells to oxidative stress in a breast cancer model	
	SLO	Raziskovalni članek vsebuje zbrane podatke o raziskovanju vloge endogenega inhibitorja cisteinskih katepsinov stefina B pri transgenem mišjem modelu raka mlečne žleze. Lizosomski cisteinski katepsini igrajo eno ključnih vlog pri napredovanju tumorjev in metastaziranju v tarčne organe. Njihova proteolitska aktivnost je tesno regulirana z endogeni inhibitorji. Z namenom preučitve vpliva katepsinskega inhibitorja stefina B (StfB) pri raku mlečne žleze, so bile miši z izbitim genom za StfB križane s transgenim mišjim modelom raka mlečne žleze PyMT. Pokazali smo, da je odsotnost StfB vplivala na zmanjšano velikost tumorjev mlečne žlezne, medtem ko vpliva na metastaziranje v pljuča ni bilo. Pri miših z izbitim genom za StfB je bilo zmanjšanje velikosti tumorjev povezano s povečanjem števila mrtvih celic znotraj tumorjev. Nadaljnje <i>ex vivo</i> analize PyMT tumorskih celic so pokazale, da so le te bolj občutljive na sproženo celično smrti z uporabo lizosomotropnega agensa LeuLeu-OMe. Prav tako izbitje gena za StfB pri tumorskih celicah vpliva na povečano celično smrt	

			zaradi oksidativnega stresa. Ti rezultati nakazujejo na pomembno in vivo vlogo StfB pri zaščiti tumorskih celic proti oksidativnemu stresu in apoptozi sproženi preko lizosomske poti.
		ANG	Research article contains research data on the endogene inhibitor of cysteine cathepsins stefin B in transgenic mouse mammary cancer model. Lysosomal cysteine cathepsins contribute to proteolytic events promoting tumor growth and metastasis. Their enzymatic activity, however, is tightly regulated by endogenous inhibitors. To investigate the role of cathepsin inhibitor stefin B (StfB) in mammary cancer, StfB null mice were crossed with transgenic PyMT mammary cancer model mice. We show that ablation of StfB resulted in reduced size of mammary tumors but did not affect their rate of metastasis. Importantly, decrease in tumor growth was correlated with an increased incidence of dead cell islands detected in tumors of StfB-deficient mice. Ex vivo analysis of primary PyMT tumor cells revealed that upon treatment with the lysosomotropic agent Leu-Leu-OMe, cancer cells lacking StfB exhibited a higher sensitivity to apoptosis. Moreover, Stfb-ablated tumor cells were significantly more prone to cell death under increased oxidative stress. These results indicate an in vivo role for StfB in protecting cancer cells by promoting their resistance to oxidative stress and to apoptosis induced through the lysosomal pathway.
	Objavljeno v		Macmillan Press; Oncogene; 2013; Vol. 33, no. 26; str. 3392-3400; Impact Factor: 8.559; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.723; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, DM, DR, KM; Avtorji / Authors: Butinar Miha, Trstenjak-Prebenda Mojca, Rajković Jelena, Jerič Barbara, Stoka Veronika, Peters Christoph, Reinheckel Thomas, Krüger Achim, Turk Vito, Turk Boris, Vasiljeva Olga
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS ID	27616039	Vir: COBISS.SI
2.	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini in razgradnja zunajceličnega matriksa.
		ANG	Cysteine cathepsins and extracellular matrix degradation
	Opis	SLO	Pregledni članek vsebuje povzetke raziskav na cisteinskih katepsinih in njihovi zunaj celični vlogi in povezavi z razgradnjo ECM in regulacije njihove aktivnosti katera je večinoma povečana zaradi na kisanja zunaj celičnega mikrookolja, kot v primeru resorpcije kosti ali tumorskega mikrookolja. Več substratov cisteinskih katepsinov, ki jih lahko najdemo v ECM (kolagen in elastin) igrajo pomembno vlogo pri patoloških stanjih in posledično so cisteinski katepsini primerne trače za različne terapije. Predstavljajo ene glavnih proteaz pri spreminjanju ECM in njihova vloga ni omejena le na razgradnjo proteinov. Nepravilno uravnavanje njihove aktivnost je povezano z različnimi ECM povezanimi boleznimi in danes obstaja že več potrjenih tarč, med katerimi sta katepsin S in K. Predvsem katepsin K je zelo pomembna tarča, ker igra pomembno vlogo pri osteoporozi. Zdravila proti katepsinu K so že v zadnjih fazah kliničnega testiranja.
		ANG	Review articles contains data on cysteine cathepsins and their extracellular functions linked with ECM degradation, including regulation of their activity, which is often enhanced by acidification of the extracellular microenvironment, such as found in the bone resorption lacunae or tumor microenvironment. There are several substrates of cysteine cathepsins in ECM such as collagen and elastin that play important role in pathologies. Therefore cysteine cathepsin presents them self as a promising target for therapies, since they are among the major proteases involved in ECM remodeling, and their role is not limited only to degradation. Deregulation of their activity is linked with numerous ECM-linked diseases and they are now validated targets in a number of them. Cathepsins S and K are the most attractive targets, especially cathepsin K as a major therapeutic target for osteoporosis with drugs targeting it in advanced clinical trials.

	Objavljeno v		Elsevier Scientific Publ. Co.; Biochimica et biophysica acta (G). General subjects; 2014; Vol. 1840, no. 8; str. 2560-2570; Impact Factor: 3.829; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.187; A': 1; WoS: CQ, DA; Avtorji / Authors: Fonović Marko, Turk Boris
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
3.	COBISS ID		27525671 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini kot potencialni biomarkerjih in njihov potencial v klinični terapiji.
		ANG	Cysteine cathepsins and their potential in clinical therapy and biomarker discovery
	Opis	SLO	Pregledni članek vsebuje spoznanja o cisteinskih katepsinih in njihovi vpletenosti v različna patološka stanja ter potencialu za prognostične in diagnostične biomarkerje. Odkrito je bilo, da proteolitična aktivnost cisteinskih katepsinov igra pomembno vlogo pri patoloških stanjih kot so rak, artritis in ateroskleroza. Najpomembnejše odkritje pa je njihova lokalizacija, ki ni omejena samo na lizosome, temveč jih najdemo tudi v zunajceličnem prostoru. Glede na odkritja je logično, da so cisteinski katepsini predstavljeni kot zelo pomembne klinične tarče.
		ANG	Review article contains data on cysteine cathepsin and their involvement in different pathological conditions and their potential as prognostic and diagnostic biomarkers. It was discovered that proteolytic activity of cysteine cathepsin play important role in several pathological processes such as cancer, arthritis and atherosclerosis. Most importantly their localization was found not only to be limited to the lysosomes but were present also in the extracellular milieu. In the light of those findings, it is not surprising that cysteine cathepsins are currently considered as highly relevant clinical targets.
	Objavljeno v		Wiley-VCH-Verl.; Proteomics, Clinical applications.; 2014; Vol. 8, no. 5/6; str. 416-426; Impact Factor: 2.683; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.066; WoS: CO; Avtorji / Authors: Fonović Marko, Turk Boris
4.	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS ID		25963815 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv cisteinskih katepsinov na de novo kancerogeneze pri genetskih mišjih modelih raka: katepsin B kot potencialna tarča pri zdravljenju raka.
		ANG	Differential impact of cysteine cathepsins on genetic mouse models of de novo carcinogenesis
	Opis	SLO	Pregledni članek vsebuje povzetke raziskav vpliva cisteinskih katepsinov na razvoj raka pri različnih mišjih modelih raka. Z križanjem različnih mišjih modelov raka in izbitjem specifičnih katepsinov smo pridobili potrebno znanje o posameznih vlogah katepsinov in vplivu na razvoj raka. Uporabljeni modeli so bili Rip1-Tag2 neuroendokrinega raka slinavke, K14-HPV16 ploščato celičnega kožnega in cervikalnega raka, MMTV-PyMT metastazirajočega raka dojke, KPC duktalnega adenokarcinomskega raka slinavke in APCmin raka prebavnega trakta. Pri vseh mišjih modelih se je izkazalo, da odsotnost katepsina B privede do zmanjšane invazivnosti posameznega fenotipa raka. Medtem ko se je izkazalo, da imajo lahko nekateri drugi katepsini nasprotno si vloge pri različnih fenotipih. Logično bi bilo nadaljevati s selektivno inhibicijo katepsina B.
			Review article contains analysis of different mouse cancer model and impact of cysteine cathepsins on tumor progression. By crossing various types of mouse cancer models with mice where specific cathepsins have been ablated, we contributed to this gap of knowledge and will summarize the

	ANG	results in this report. The employed models are the Rip1-Tag2 model for pancreatic neuroendocrine tumors, the K14-HPV16 model for squamous skin and cervical cancers, and the MMTV-PyMT model for metastasizing breast cancer, the KPC model for pancreatic ductal adenocarcinoma, and the APCmin mice developing early stages of intestinal neoplasia. In all these models deletion of cathepsin B led to suppression of the aggressiveness of the respective cancer pheno-type. However for some cathepsins it was revealed that they have different roles in different cancer models from progression to regression. A logical consequence of these results would be to further pursue selective inhibition of cathepsin B.
Objavljeno v		Frontiers Media]; Frontiers in pharmacology; 2012; Vol. 3; str. 133-1-133-6; Avtorji / Authors: Reinheckel Thomas, Peters Christoph, Krüger Achim, Turk Boris, Vasiljeva Olga
Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	27944487	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Odsotnost stefina B povzroči zmanjšano rast tumorjev preko povečane občutljivosti tumorskih celic na oksidativni stres v mišjem modelu raka mlečne žleze.
		ANG	Stefin B deficiency reduces tumor growth via sensitization of tumor cells to oxidative stress in a breast cancer model
	Opis	SLO	V referatu, ki mu je bil dodan povzetek, so bili prikazani vsi podatki objavljeni v reviji Oncogene
		ANG	In this poster, accompanied by the abstract publication, were presented combined data that were published in journal Oncogene.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		Jožef Stefan Institute; Book of abstracts; 2014; Str. 72; Avtorji / Authors: Butinar Miha, Trstenjak-Prebenda Mojca, Rajković Jelena, Reinheckel Thomas, Peters Christoph, Turk Boris, Vasiljeva Olga
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	27957543	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vloga izbitje cistatina C pri napredovanju raka mlečne žleze
		ANG	The role of cystatin C depletion in mouse mammary tumor progression and metastasis
	Opis	SLO	V referatu, ki mu je bil dodan povzetek, so bili prikazani novi podatki na mišjem modelu raka mlečne žleze z izbitim genom za cistatin C (MMTV-PyMT; CstC-/-). Predstavljen je bil vpliv cistatina C na napredovanje raka.
		ANG	In this poster, accompanied by the abstract publication, a recent data generated on the cystatin C knock-out in Tg (MMTV-PyMT) breast cancer model was presented.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		Jožef Stefan Institute; Book of abstracts; 2014; Str. 116; Avtorji / Authors: Završnik Janja, Butinar Miha, Trstenjak-Prebenda Mojca, Turk Vito, Turk Boris, Vasiljeva Olga
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	25650983	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Ferri-liposomi kot nov sistem za dostavo zdravil, viden z MRI metodo, ki omogoča učinkovito zaviranje napredovanja rasti tumorjev z inhibitorjem cisteinskih katepsinov
		ANG	Ferri-liposomes as tumor microenvironment targeted drug delivery system enabling efficient tumor treatment
	Opis	SLO	V tem predavanju je vodja projekta O. Vasiljeva predstila pregled o pomenu cisteinskih katepsinov in njihovih inhibitorjev pri razvoju tumorjev. Poleg tega bi lahko z razvojem ciljnih dostavnih sistemov pri zdravljenju izboljšali dostopnost in usmerjenost inhibitorjev cisteinskih katepsinov v tumorsko tkivo, kar se je pokazalo za učinkovito zaviranje cisteinskih katepsinov in znazno zmanjšanje velikosti timorjev. Ti podatki dodatno podpirajo vlogo cisteinskih katepsinov pri razvoju tumorjev, prav tako kot njihovih endogenih inhibitorjev kot pomembnih regulatorjev njihovega delovanja
		ANG	In this lecture, the project leader O. Vasiljeva presented an overview of importance of cysteine cathepsins and their inhibitors in tumor progression. Moreover, the development of targeted drug delivery systems could improve bio-availability and targeting of cysteine cathepsins inhibitors, this, resulting in the efficient inhibition of cysteine cathepsins and significant tumor size reduction. These data additionally support the role of cyteine cathepsins in tumor progression and, thus, their endogenous inhibitors as an important regulators of their activity.
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje	
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Vasiljeva Olga	
	Tipologija	3.16 Vabljeno predavanje na konferenci brez natisa	
	4. COBISS ID	27206951	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Signaliziranje proteaz
		ANG	Protease signaling
	Opis	SLO	Vabljeno predavanje na letnem kongresu Slovenskega biokemijskega društva (SBD)
		ANG	Invited lecture at the annual meeting of Slovene Biochemical Society (SBD)
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje	
	Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Book of abstracts; 2013; Str. 27; Avtorji / Authors: Turk Boris	
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljeno predavanje)	
	5. COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Članstvo v uredniškem odborih
		ANG	Editorial board members
	Opis	SLO	1. Boris Turk: Frontiers of Molecular and Cellular Oncology, član 2. Olga Vasiljeva: Frontiers of Molecular and Cellular Oncology, član Članstvo v uredniških odborih mednarodnih revij je možno samo na povabilo in je dokaz kvalitete raziskovalcev. Izvršni urednik pa je tudi neposredno odgovoren za uspešnost revije saj odloča o primernosti objave članov
		ANG	1. Boris Turk: Frontiers of Molecular and Cellular Oncology, Editorial Board member 2. Olga Vasiljeva: Frontiers of Molecular and Cellular Oncology, Editorial Board member Membership in editorial boards of international journals is only based on invitation and this a direct evidence of the quality of a researcher .

		Executive Editor is also directly responsible for the success of the journal as he has a decisive role about the suitability of manuscript for publication
Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
Objavljeno v	spletni strani revije	
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

V času trajanja projekta smo v okviru mednarodnega sodelovanja (2012) s skupino prof. Roberta Zaiserja z Univerze v Freiburgu dobili sev genetsko spremenjenih miši, ki izražajo Luciferazo. Ta sev misli smo prekrižali s PyMT transgenim sevom miši za neinvazivno slikanje miši z uporabo D-luciferina. (2013) smo vzpostavili sistem za in vivo slikanje IVIS Spectrum. Ta nam omogoča slikanje z že pridobljenimi transgenimi mišimi, ki izražajo luciferazo. Z uporabo lentivirusnih vektorjev z vključki za luciferazo photinus pyralis ali luciola italica smo pripravili več primarnih tumorskih celičnih linij genotipa (divji tip, stefin B -/- in cistatin C -/-), ki so primerne za transplantacije in pripravo različnih subpopulacij za nadaljnje raziskave in njihovo sledenje v organizmu pri nastanku metastaz in za spremljanje velikosti tumorjev. Omogoča tudi spremljanje fluorescenčno označenih celic in drugih molekul. Člani projektne skupine sodelujejo tudi kot mentorji mladim raziskovalcem, so nosilci domačih in mednarodnih projektov, recenzenti člankov mednarodnih revij, so vabljeni predavatelji na mednarodnih konferencah in simpozijih. Mladi raziskovalci pa tudi aktivno sodelujejo na domačih in mednarodnih konferencah v obliki posterjev in kratkimi referati.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Ta projekt je močno relevanten za področje onkologije. Proteaze trenutno predstavljajo ene izmed najpomembnejših tarč za nova zdravila (Turk, 2006 Nature Reviews Drug Discovery). Lizosomske proteaze so že bile validirane kot tarče pri zdravljenju raka, več spojin, ki ciljajo lizosome in/ali lizosomske proteaze pa je tudi že v predkliničnem ali kliničnem testiranju. Pričakujemo, da bo projekt odprl nove perspektive na področjih, kjer je dejanska vloga inhibitorjev katepsinov nepoznana, slabo poznana ali pa kontroverzna. Pridobljeno znanje bo tako ne samo pomembno prispevalo k našemu razumevanju kompleksnih bioloških procesov, ampak bo tudi ključno za biomedicinske raziskave pri razumevanju in razvoju novih strategij zdravljenja raka in ostalih hiperproliferativnih bolezni, ki temeljijo na modulaciji aktivnosti lizosomskih proteaz.

ANG

This project is of high biomedical relevance for the field of oncology. Proteases are currently one of the major targets for new therapeutics (Turk 2006, Nature Reviews Drug Discovery). Notably, lysosomal proteases have already been validated as relevant targets for cancer treatment, whereas several compounds targeting lysosomes and/or lysosomal proteases are already in preclinical or clinical testing. Moreover, the project is expected to open new avenues in the areas where the exact roles of cathepsins inhibitors and their signaling pathways were unknown, largely unclear or controversial. The gained knowledge will thus not only significantly contribute to our understanding of the complex biological phenomena, but will also be instrumental in biomedical research to understand and develop novel strategies to combat cancer and other hyperproliferative diseases based on modulation of the activities of lysosomal proteases.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Predlagane raziskave so sicer pretežno bazične raziskave, vendar imajo tudi uporabno komponento, zaradi česar jih lahko upravičeno uvrstimo med strateške bazične raziskave. Člani

skupine so intenzivno sodelovali s slovensko industrijo v preteklem obdobju (Lek, Krka), kar se odraža v velikem številu realiziranih pogodb. Raziskovalno delo na projektu in v raziskovalni skupini pa nudi izredne možnosti za študente, da se seznanijo z najnovejšimi tehnikami in področji, kot npr. proteomiko (na IJS je edini proteomski laboratorij v Sloveniji), onkogenomiko (skupaj z Evropskimi in drugimi tujimi partnerji) in novimi pristopi v razvoju zdravil. Vsa polja imajo namreč zelo visoko mednarodno prioriteto, ker so izrednega pomena razvoj novih zdravil. Poleg tega pa so člani projektne skupine dosegli široko mednarodno priznanje, kar je vse zelo pomembno za mednarodno promocijo Slovenije in s tem tudi za ohranitev narodne identitete.

ANG

Although the proposed research is basic research, it also has its applied component and can be classified as strategic basic research. As can be seen, members of the group as well as project partner Prof. Dr. J. Kos (Faculty of Pharmacy) have extensively collaborated with Slovene industry (Lek, Krka). The work also offers great opportunity for students to be trained in the most advanced methods and areas, such as proteomics, which is currently being established at the IJS within the group, cancer genomics together with European and other international partners, and trials of novel potent treatment compounds. All these fields have namely high international priority as they are of extreme importance drug development. In addition, members of the project team have received wide-spread international recognition which is very important for the world-wide promotion of Slovenia and as such also for preservation of national identity of Slovenia.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	

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

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					

G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

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

13.Izjemni dosežek v letu 2014¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Člani projekta skupine so organizirali XIVth Simpozij o proteazah, inhibitorji in biološki kontroli. To je ugleden Mednarodni simpozij, ki je tradicionalen in je potekal v Portorožu od 6- 1' Septembra, 2014.

Vir: XIVth International Symposium on Proteinases, Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia, September 6-10, 2014, STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2014. 133 str. ISBN 978-961-264-056-9. [COBISS.SI-ID 27523652]

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Institut "Jožef Stefan"

Olga Vasiljeva

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

16.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/226

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

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

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

¹¹ Rubrike izpolnite / 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](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

4D-8C-6D-5F-4E-DA-7B-48-6B-CB-8D-2F-7E-29-10-15-1E-E8-9C-7C