

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/76



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-2017
Naslov projekta	Epitelijska celična adhezijska molekula (EpCAM) - tarča tumorske terapije: struktura, proteolitično procesiranje in interakcija z drugimi proteini
Vodja projekta	3422 Brigita Lenarčič
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	103 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	1.06
- Veda	1 Naravoslovne vede
- Področje	1.06 Biologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Epitelijska celična adhezijska molekula (EpCAM) je transmembranski glikoprotein, ki je vključen v adhezijske povezave celica-celica in signaliziranje. V okviru raziskovalnega projekta smo celovito okarakterizirali EpCAM s strukturnega vidika.

Osrednji rezultat predstavlja kristalna struktura dimera zunajceličnega dela EpCAM, kar predstavlja polovico tetramerne adhezijske entoe (le-ta je trans-dimer dveh cis-dimerov s sosednjih celic). Izračunali smo tudi model tetramerne adhezijske enote, ki je podprt z eksperimentalnimi opažanji. Strukturno karakterizacijo smo razširili na transmembranski del, ki smo ga podrobneje preučili s pomočjo simulacije molekulske dinamike. Rezultati jasno kažejo, da tudi transmembranska heliksa dveh monomerov EpCAM tvorita dimer, ki tako dodatno prispeva k stabilizaciji dimera zunajceličnega dela ter vpliva na interakcije z drugimi transmembranskimi proteini ter posredno tudi z znotrajceličnimi proteini preko omejevanja mobilnosti in dostopnosti kratkega znotrajceličnega repa. Naši rezultati kažejo, da znotrajcelični del EpCAM neposredno interagira z nemišičnim alfa-aktininom-1 in -4. Ta interakcija je pomembna za sidranje EpCAM na aktinski citoskelet kar omogoča vzpostavitev stabilnih medceličnih povezav ter hkrati predstavlja dodaten mehanizem regulacije signalne aktivnosti EpCAM. Preko sodelovanja s skupino prof. Plückthuna (Institut za biokemijo, Univerza v Zürichu, Švica) smo začeli tudi z aplikativno strukturno karakterizacijo EpCAM v kompleksu z anti-EpCAM DARPini (dizajnirani proteini, osnovani na ankirinskih ponovitvah), ki jih je možno pripraviti v obliki nosilnih molekul za določene funkcionalne skupine (npr. toksine); takšni konstrukti s končnim namenom uporabe kot terapij so že v predkliničnem testiranju. Povzeto, s podrobno strukturno karakterizacijo EpCAM smo bistveno prispevali k poznavanju medceličnih adhezijskih molekul ter hkrati ponudili dobro osnovo za načrtovanje/izboljšanje na EpCAM osnovanih diagnostičnih in terapevtskih orodij.

ANG

Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is a transmembrane glycoprotein involved in cell-cell adhesion and signalling. In the course of the research project we have thoroughly characterized EpCAM from the structural point of view. Our main result is the crystal structure of dimeric part of extracellular part of EpCAM which represents a half of a tetrameric adhesion unit (trans-dimer of two cis-dimers from neighbouring cells). Also, we have calculated a model of the tetrameric adhesion unit which is supported by experimental observations. Structural characterization was further extended to involve the transmembrane part which was studied in detail using simulation of molecular dynamics. The results clearly show that also the two transmembrane helices of two EpCAM molecules form a dimer which additionally stabilizes the extracellular dimer and influences interactions with other transmembrane proteins and indirectly also with intracellular proteins via restricting mobility and accessibility of the short intracellular tail. Additionally, our results show that short intracellular part of EpCAM directly interacts with non-muscle alpha-actinin-1 and -4. This interaction is important for anchoring EpCAM to actin cytoskeleton which is essential for stable cell-cell adhesion contacts as well as provides an additional mechanism for regulation of EpCAM signalling activity. Through collaboration with group of Prof. Plückthun (Institute of Biochemistry, University of Zürich, Switzerland) we have also started applied structural characterization of EpCAM in complex with anti-EpCAM DARPins (designed ankyrin repeat proteins) which can be produced to carry an additional functional group (e.g. toxin); such constructs with the final aim to be used as therapeutics are already in preclinical phase trials. To sum up, with the detailed structural characterization of EpCAM we have substantially contributed to the knowledge on cell-cell adhesion molecules and also provided a firm and exciting foundation for developing/enhancement of EpCAM-based diagnostic and therapeutic tools.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Glavni dosežek v okviru raziskovalnega projekta je kristalna struktura zunajceličnega dela epitelijske celične adhezijske molekule (EpCAM). Kristalno strukturo smo iz posnetih difrakcijskih podatkov, posnetih do ločljivosti 1,86 Å, izračunali preko faziranja na osnovi anomalnega signala žvepla (S-SAD); podatke smo posneli na Odseku za biomolekularno strukturno kemijo Univerze na Dunaju (Department for

Biomolecular Structural Chemistry, Max F. Perutz Laboratories, University of Vienna). Določili smo strukturo funkcionalnega cis-dimera zunajceličnega dela EpCAM, ki nastane s povezavo dveh monomerov na isti celici, kar predstavlja polovico adhezijske enote. Gre za strukturo trojne mutante EpCAM, pri kateri so trije asparaginski ostanki, vključeni v pritrđitev olgjikohidratnih verih (N-glikozilacija), zamenjani z glutamatnimi aminokislinskimi ostanki, kar ne vpliva na samo zvitje/strukturo polipeptidnega dela zunajceličnega dela EpCAM, hkrati pa je zaradi višje homogenosti vzorca bila mogoča rešitev strukture z boljšo ločljivostjo. Ta struktura je pomembna iz več razlogov: (1) pojasnjuje vlogo posameznih domen v EpCAM, (2) predstavlja eno izmed redkih znanih struktur celotnega dela adhezijske molekule, (3) je pomembna za načrtovanje diagnostičnih in/ali terapevtskih protiteles in drugih molekul, ki prepoznajo EpCAM. S pomočjo modeliranja in umestitve (docking) na podlagi znanih podatkov (stiki domen v adhezijski enoti) smo pripravili smiselni model tetramerne adhezijske enote, sestavljene iz dveh cis-dimerov zunajceličnih delov EpCAM. Model smo želeli dodatno potrditi s podatki eksperimentov kartiranja interagirajočih regij, tudi pri pogojih molekulskega nagnetenja (molecular crowding), a zaradi šibke interakcije dimer-dimer to ni bilo mogoče. Predvidevamo, da je za stabilnejšo interakcijo pomembna prisotnost transmembranskega dela, zaradi katerega bi lahko prišlo do spremembe v konformaciji nekaterih regij zunajceličnega dela, ki so vključene v nastanek tetramera. Ugotovili smo, da proteolitska cepitev EpCAM s strani nekaterih katepsinov (mesto cepitve se nahaja v okviru tiroglobulinske domene zunajceličnega dela) razrahlja povezavo med monomeroma v dimeru, kar vodi v razpad slednjega. Do tega pride tako pri glikozilirani in neglikozilirani (mutirani) obliki EpCAM. Opažen proces je lahko odigra pomembno vlogo pri regulaciji adhezijske in/ali signalne vloge EpCAM tako pri zarodnih celicah kot v tumorskem tkivu.

Dela na domeni zunajceličnega dela EpCAM, ki nima cisteinskih ostankov, smo ustavili, saj domene ni možno pripraviti v bakterijskem ekspresijskem sistemu v zadostnih količinah, ki bi omogočale nadaljnje delo. Začetna predvidevanja, da je pri izražanju te domene kot ločenega dela EpCAM izpostavljena hidrofobna regija, preko katere pride do agregacije izraženega proteina, je kasneje potrdila struktura celotnega zunajceličnega dela EpCAM.

Strukturno karakterizacijo smo razširili na transmembranski (TM) del. Pri EpCAM ta del predstavlja enojen transmembranski heliks. Bližina C-koncev polipeptidne verige v cis-dimeru zunajceličnega dela nakazuje na možnost, da je v dimerizacijo vpleten tudi TM del. To smo pokazali s pomočjo računalniških simulacij (molekulska dinamika) dveh alfa-vijačnih z aminokislinskim zaporedjem, ustrežajočim TM delu EpCAM, umeščenima v ustrezno okolje (lipidni dvosloj iz 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicerol-3-fosfolina, obdan z molekulami vode). Na osnovi rezultatov utemeljeno sklepamo, da transmembranska heliksa EpCAM spontano tvori dimer, kar je pomembno tako z vidika nadaljnjih raziskav v smislu celične adhezije kot tudi signalne vloge EpCAM.

Tretji del molekule EpCAM (topološko gledano) je kratek znotrajcelični del (26 aminokislinskih ostankov). Zaradi razgradnje med izražanjem, do katere je prišlo ob številnih preizkušanih pogojih (temperatura, sev E. coli, fuzijski partnerji), nam tega dela ni uspelo pripraviti v rekombinantni obliki. Namesto tega smo uporabili kemično sintetiziran peptid, katerega aminokislinsko zaporedje ustreza citosolnemu delu EpCAM.

Ugotovili smo, da nima urejene strukture, na kar sklepamo na osnovi rezultatov cirkularnega dikroizma in jedrske magnetne resonance. V okviru karakterizacije tega dela EpCAM smo pripravili tudi dve obliki človeškega alfa-aktinina in sicer nemišični obliki 1 in 4. Dokazali smo, da citosolni del EpCAM interagira s tema oblikama alfa-aktinina, kar je v skladu z objavljenimi podatki o kolokalizaciji EpCAM in aktinskega citoskeleta, katerega del predstavljata omenjena alfa-aktinina. Povezava med znotrajceličnim delom EpCAM in alfa-aktininom je pomembna za sidranje adhezijskih enot EpCAM na citoskelet, kar zagotavlja stabilnost teh povezav.

V okviru iskanja interakcijskih partnerjev EpCAM nismo identificirali nobenega dodatnega interakcijskega partnerja, kar razlagamo z nizko količino proteinov, ki interagirajo z EpCAM (razen alfa-aktinina) v celicah, ki smo jih uporabljali pri

raziskavah (Caco-2, HEK293, HT-29, Capan-1). Hkrati je možno, da gre za šibke interakcije prehodne narave, ki jih je z uporabljenimi metodami izredno težko detektirati. Raziskave smo tako omejili na že omenjen nemišični alfa-aktinin-1 in -4.

V okviru sodelovanja z Institutom za biokemijo Univerze v Zürichu (UZH) smo začeli s strukturno karakterizacijo kompleksov med EpCAM in proteini z ankirinskimi ponovitvami - DARPini ("designed ankyrin repeat proteins"). DARPine, ki se specifično vežejo na zunajcelični del EpCAM, so razvili v omenjenem laboratoriju, v katerem je bil tri mesece na delovnem obisku Miha Pavšič. V omenjenem laboratoriju je pripravil nove bakulovirusne konstrukte, ki omogočajo pripravo rekombinantnega EpCAM v večji obliki in višje kvalitete, kar bo v veliko pomoč pri nadaljnjih raziskavah. V okviru obiska so bili tudi pripravljene kompleksi med zunajceličnim delom EpCAM in različnimi anti-EpCAM DARPini. Te raziskave (določitev kristalne strukture kompleksa med EpCAM in enim ali več DARPinov) so še vedno v teku, rezultati pa so pomembni za nadaljnje raziskave v smislu uporabe DARPinov v terapevtske namene (študije, ki jih izvajajo na UZH, so v fazi predkliničnih testiranj).

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Ocenjujemo, da smo program dela, ki se nanaša na strukturno karakterizacijo EpCAM, v celoti izpolnili. V okviru tega predstavlja glavni dosežen cilj kristalna struktura funkcionalnega dimera EpCAM, ki smo jo dopolnili s podrobnejšo strukturno karakterizacijo transmembranskega dela. Pomemben rezultat predstavlja ravno struktura dimera, saj predstavlja pomemben prispevek k razumevanju delovanja adhezijskih molekul. V smislu proučevanja interakcij z drugimi proteini smo se omejili na citoskeletni protein alfa-aktinin in sicer na nemišični obliki -1 in -2 ter dokazali direktno interakcijo med EpCAM in obema oblikama omenjenega proteina. Drugih interakcij s citosolnimi in transmembranskimi proteini nismo identificirali, kar pripisujemo nizki količini teh proteinov v celicah oz. na njihovi površini, ki so pod mejo detekcije oz. možnostjo nedvoumne identifikacije z uporabljenimi metodami. K proučevanju interakcij lahko prištevamo tudi karakterizacijo anti-EpCAM DARPinov, ki smo jih proučevali v sodelovanju z raziskovalno skupino iz tujine in predstavljajo tako inovativen pristop k izkoriščanju terapevtskega potenciala EpCAM kot tudi potencialno orodje za študij makromolekulskih kompleksov in procesov, v katere je vključen EpCAM.

Povzeto, dosegli smo glavne cilje raziskovalnega projekta, ki predstavljajo dobro osnovo za prihodnje bazične in aplikativne raziskave.

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

V letu 2011 smo v projektne skupini izvedli zamenjavo dr. Marka Novinca z doc. dr. Gregorjem Gunčarjem. Razlog zamenjave je bila pridobitev podoktorskega projekta dr. Marka Novinca (Z1-4077).

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	30187781 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Sestavljanje sarkomernih filamentov preko intermolekularnih povezav beta struktur ANG Terminal assembly of sarcomeric filaments by intermolecular [beta]-sheet formation
	Opis	SLO V tem delu so predstavljeni načini asociacije sarkomernih filamentov z nefilamentoznimi proteini, ki so na splošno poznani kot zelo dinamični proteini, predvsem v smislu časovne razporeditve in prostorske lokalizacije. Ti povezovalni proteini vodijo do nastanka dinamičnega interaktoma saj

		povezujejo velike strukturne filamentozne sisteme s širokim spektrom signalnih molekul preko sidranja. Proteinska povezovanja gredo preko intermolekularnih beta-ploskovnih povezav.
	ANG	In this work is explained how sarcomeric filaments are associated with nonfilamentous proteins which are highly dynamic in terms of their temporal distribution and spatial localization. These components lead to dynamic interactomes and link largely structural filament system to a broad range of signaling molecules (via anchoring). Protein-protein interactions are mediated via intermolecular beta-sheets.
Objavljeno v		Elsevier Trends Journals; TiBS; 2009; Vol. 34, no. 1; str. 33-39; Impact Factor: 11.572; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.643; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Pinotsis Nikos, Abrusci Patrizia, Djinović Carugo Kristina, Wilmanns Matthias
Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
2.	COBISS ID	516155161 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Odprta oblika tandemskih kalponin homolognih domen regulira afiniteto do F-aktina
	ANG	Opening of tandem calponin homology domains regulates their affinity for F-actin
Opis	SLO	Članek obravnava konformacijsko spremembo tandemskih CH-domen človeškega alfa-aktinina ob vezavi na F-aktin. V tem smislu pomembno prispeva k razumevanju mehanizma vezave alfa-aktinina v aktinski citoskelet ter s tem povezanimi konformacijskimi spremembami, ki vodijo do izpostavitve oz. preoblikovanja dostopne površine alfa-aktinina, kar lahko vpliva na vezavo drugih proteinov.
	ANG	The paper describes conformational changes of tandem CH domains of human alpha-actinin which are needed for its binding to F-actin. This is an important contribution to the understanding of the mechanism of binding of alpha-actinin to actin cytoskeleton since the conformational changes lead to exposure and/or changes in the accessible surface of alpha-actinin which in turn affects the binding other proteins.
Objavljeno v		Nature Publishing Group; Nature structural & molecular biology; 2010; Vol. 17, issue 5; str. 614-616; Impact Factor: 13.685; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.337; A'': 1; A': 1; WoS: CQ, DA, DR; Avtorji / Authors: Galkin Vitold E., Orlova Albina, Salmazo Anita, Djinović Carugo Kristina, Egelman Edward H.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	35560453 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Ekspresija, kristalizacija in difrakcijska analiza ektodomene človeške epiteljske celične adhezijske molekule
	ANG	Expression, crystallization and preliminary x-ray characterization of the human epithelial cell-adhesion molecule ectodomain
Opis	SLO	V tem delu smo predstavili preliminarne kristalografske analize zunajceličnega dela človeške epiteljske adhezijske molekule (EpCAM). Kot glikoprotein je regulatorno vključen v vrsto razvojnih procesov kot celična migracija, proliferacija in diferenciacija in se je nedavno uveljavil kot tarča protitumorske terapije. Strukturne študije EpCAM molekule so izjemno zanimive za širšo akademsko skupnost. Določitev osnovnih kristalnih parametrov (prostorska skupina, dimenzije in koti osnovne celice) so nedvoumno odlična osnova za določitev 3D strukture proteina.
		In this work we report the preliminary crystallographic analysis of the extracellular portion of human epithelial cell adhesion molecule, EpCAM. This glycoprotein helps to regulate an array of developmental processes

	ANG	including cell migration, cell proliferation and differentiation, and has emerged as a target for anticancer therapies. Structural studies of this molecule are of great interest to the wider academic community. We determined the spacegroup, unit cell dimensions, and contents of the asymmetric unit, are an excellent introduction for solving the 3D structure of the protein.
Objavljeno v		International Union of Crystallography; Acta crystallographica; 2011; Vol. F67, no. 11; str. 1363-1366; Impact Factor: 0.506; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.267; WoS: CO, CQ, DA, FI; Avtorji / Authors: Pavšič Miha, Lenarčič Brigita
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	30531589 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO EpCAM kot član naddružine proteinov s tiroglobulinsko domeno tipa-1 ANG EpCAM as a member of the thyroglobulin type-1 domain superfamily
	Opis	SLO Smo ena redkih raziskovalnih skupin, ki se ukvarja z EpCAM proteinom na molekularnem nivoju in na razpolago imamo celoten EpCAM protein, kot tudi posamezne domene. Predstavitev našega raziskovalnega dela na ugledni univerzi v Groningenu je bila osnova za vzpostavitev sodelovanja z ugledno skupino prof. Giepmansom. ANG We are one of the rare research groups that perform research with EpCAM at the molecular level. We can work with entire EpCAM molecule as well as with the individual domains. Presentation of our research at the prestigious University of Groningen has been the basis for establishing cooperation with a group of prof. Giepmans.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2009; Avtorji / Authors: Pavšič Miha
	Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi
2.	COBISS ID	34956293 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Tiropini, več kot samo inhibitorji ANG Thyropins - more than inhibitors
	Opis	SLO Univerza v Zurichu, Inštitut za Biokemijo, Zurich Na osnovi predavanja o tiroglobulinskih domenah tipa 1 in njihovi različni vlogi v številnih proteinih z različno arhitekturno razporeditvijo domen in funkcijo smo vzpostavili sodelovanje z izjemno raziskovalno skupino prof. A. Plueckthuna iz Univerze v Zurichu. Glede na to, da smo uspeli rešiti 3D strukturo EpCAMa nam bo omenjeno sodelovanje omogočilo dostop do knjižnice proteinov t.i. DARPinov (Designed Ankyrin Repeat Proteins), ki se specifično vežejo na EpCAM molekulo. DARPini so nova generacija proteinskih terapevtikov, ki predstavljajo odličen nadomestek monoklonskih protiteles. ANG University of Zurich, Institute for Biochemistry, Zurich On the basis of our lecture where we presented different roles of thyroglobulin type 1 domains in proteins that are structurally and functionally unrelated we established a collaboration with an exceptional research group of prof. A. Plueckthun from the University of Zurich. The fact that we solved the crystal structure of EpCAM enabled us the access to the library of DARPins (Designed Ankyrin Repeat Proteins), proteins that can specifically bind to EpCAM. DARPins are new generation of protein

		therapeutics that represents an excellent substitute for monoclonal antibodies.
Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
Objavljeno v	2011; Avtorji / Authors: Lenarčič Brigita	
Tipologija	3.14 Predavanja na tuji univerzi	
3.	COBISS ID	35457797 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Kristalna struktura človeške celične adhezijske molekule
	ANG	Crystal structure of human epithelial cell adhesion molecule
Opis	SLO	Na predavanju smo predstavili kristalno strukturo dimera zunajceličnega dela EpCAM, modela dimera transmembranskega heliksa in tetramerne adhezijske enote ter predpostavljen model adhezijske mreže, ki lahko nastane s cis-povezavami tetramernih enot. S tem smo osvetlili funkcijo EpCAM kot eno izmed redkih adhezijskih molekul z znano trodimenzionalno strukturo.
	ANG	The determined crystal structure of extracellular part of EpCAM dimer was presented along with the models of transmembrane helix dimer and tetrameric adhesion unit. Additionally, the proposed model of adhesion network formed by cis-interactions of adjacent adhesion units was presented to highlight the adhesion function of EpCAM, one of the rare adhesion molecules with determined threedimensional structure.
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 55; Avtorji / Authors: Pavšič Miha, Gunčar Gregor, Djinović Carugo Kristina, Lenarčič Brigita	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
4.	COBISS ID	36596485 Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Dekoriranje EpCAM z DARPini
	ANG	Decorating EpCAM with DARPins
Opis	SLO	V okviru predavanja smo predstavili prve skupne rezultate sodelave s skupino prof. Plückthuna in sicer 3D modeli kompleksov EpCAM in DARPinov, podprti z eksperimentalnimi opažanji.
	ANG	In the lecture we presented first joint results of collaboration with the group of Prof. Plückthun. 3D models of complexes of EpCAM and DARPins supported with experimental results were discussed.
Šifra	B.04	Vabljeni predavanja
Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Pavšič Miha	
Tipologija	3.14 Predavanja na tuji univerzi	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

V okviru sodelave s skupino prof. Plückthuna (Institut za biokemijo, Univerza v Zürichu, Švica) je dr. Miha Pavšič kot gostujoči znanstveni sodelavec tri mesece (24. 9.-24. 12. 2012) delal na pripravi in strukturni karakterizaciji EpCAM v kompleksu z anti-EpCAM DARPini. V tem času je rezultate raziskovalnega dela tega projekta predstavil v obliki predavanja na omenjenem inštitutu.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Cilj projekta je pridobitev strukturnih in funkcijskih podatkov, ki bodo omogočili razvoj novega pristopa k terapiji in preprečevanju raka na osnovi EpCAM.

Izražanje adhezijske molekule epitelijskih celic (EpCAM) je povečano pri številnih karcinomih, pred kratkim pa je bila molekula EpCAM identificirana tudi kot marker izvornih celic raka (CD 326), ki direktno vpliva na celični cikel. Zato predstavlja molekula obetavno tarčo za razvoj terapevtikov za zdravljenje pacientov z rakom. Do sedaj je bilo razvitih že več imunoterapij na osnovi EpCAM, ki pa niso dale želenih rezultatov v kliničnih testiranjih. Menimo, da bi lahko učinek terapije bistveno izboljšali s kombinacijo imunoterapije in terapevtikov, ki bi zrahljali tumorsko tkivo in tako olajšali celicam imunskega sistema dostop do izvornih celic raka. Osredotočili se bomo na študije EpCAM na molekulskem nivoju, tako da bomo na strukturnem nivoju razložili mehanizme dimerizacije/oligomerizacije EpCAM ter njegove interakcije z aktinskim citoskeletom preko α -aktinina. Ti rezultati bodo odprli popolnoma nove možnosti za razvoj terapevtikov (inhibitorjev), ki bodo interferirali z vezavnimi mesti EpCAM ter tako prekinili signaliziranje preko EpCAM, ki je ključno za razvoj tumorjev. Prav tako bomo podrobneje preučili interakto EpCAM, tako da bomo identificirali do sedaj neznane interakcijske partnerje, ki se vežejo na različne module EpCAM.

Naš pristop je izrazito interdisciplinaren in poznavanje strukturno-funcijskih lastnosti EpCAM interactoma predstavlja inovativen pristop na tem zelo kompetitivnem področju.

ANG

The goal of this project is to generate functional and structural data that will allow the development of a novel EpCAM-based approach for cancer therapy and prevention. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) is up-regulated in a variety of carcinomas and has recently been identified as a cancer stem cell marker (CD 326) with a direct impact on the cell cycle. This qualifies EpCAM as a promising target for design of drugs used to treat cancer patients. So far, several immunotherapies have been developed, yet with limited success in clinical trials. We believe that the therapeutic effect can be prominently improved by combining immunotherapy with agents that will debulk the tumor tissue and thereby improve the accessibility of cancer stem cells to the immune system. Our contribution in this respect will be oriented at studying EpCAM at the molecular level by revealing the mechanisms of EpCAM dimerization/oligomerization and its interaction with the actin cytoskeleton via α -actinin on the structural level. This will open completely new perspectives for the design of novel therapeutic agents (inhibitors) that will interfere with binding sites to prevent the EpCAM signaling pathways critical for tumor development. Furthermore we will expand our knowledge of the EpCAM interactome by searching for novel binding partners that bind to different modules of EpCAM. We will also investigate the importance of proteolytic processing of EpCAM for tumor progression. Results obtained at the molecular level will be validated for their biological effects using different cultured tumor cells.

Our approach is highly interdisciplinary and knowledge of the structural-functional characteristics of EpCAM interactome represents an innovative approach in this highly competitive area.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Poleg svojega neposrednega vpliva na znanost bo projekt tudi posredno vplival na družbo v Sloveniji. Spodbudil bo namreč naše sodelovanje z vodilnimi svetovnimi raziskovalnimi skupinami na področju raziskav raka, prav tako pa se bodo vzpostavile nove sodelave z nekaterimi slovenskimi skupinami na področju proizvodnje protiteles in majhnih organskih molekul ter s kliničnimi raziskovalci. To bo bistveno prispevalo k razvoju Katedre za biokemijo na UL FKKT kot samostojne in strokovne raziskovalne skupine. Razvoj skupine pa se bo odražal v povečani kvaliteti znanja, ki se bo prenašalo na študente naše fakultete, tako v smislu predstavljanja kvalitetnih raziskovalnih dosežkov iz prve roke kakor tudi priložnosti za študente, da v prihodnosti sodelujejo pri kvalitetnem in sodobnem raziskovalnem delu.

ANG

Besides its direct impact on the general knowledge of the science, the project itself will also have an indirect impact on Slovene society. It will sprout new collaborations with some of the leading scientists in the area of cancer research. In the same time the results of our work will also be a basis for further novel collaborations with Slovenian research groups specializing in

the production of antibodies or small-molecule compounds targeting EpCAM as well as collaboration with clinical researchers. All together will greatly contribute to the development of the Chair of Biochemistry at the UL FCCT as a competent and independent research group. This will in turn be reflected in the quality of education passed on to the students of our faculty, in the sense of both being able to present them with first-hand quality research as well as offer the students an opportunity to become involved in high-quality research in the future.

**11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni**

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in 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 upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
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="text"/>	<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

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	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			

14.Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Izjemni dosežek v okviru raziskovalnega projekta je določena kristalna struktura zunajceličnega dela epitelijske celične adhezijske molekule (EpCAM). Gre za eno izmed redkih znanih struktur celotnih adhezijskih molekul. Dodatno vrednost predstavlja dejstvo, da je EpCAM označevalec izvornih celic. S podrobno strukturno karakterizacijo EpCAM smo bistveno prispevali k poznavanju medceličnih adhezijskih molekul ter hkrati ponudili dobro osnovo za načrtovanje/izboljšanje na EpCAM osnovanih diagnostičnih in terapevtskih orodij.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
kemijo in kemijsko tehnologijo

Brigita Lenarčič

ŽIG

Kraj in datum: Ljubljana 13.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/76

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ 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](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

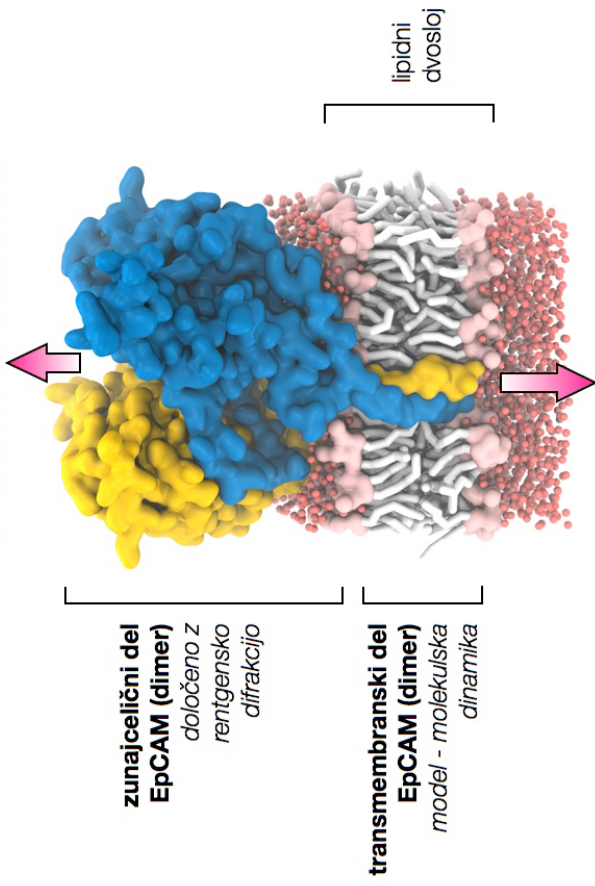
¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, 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/>, predstavitve dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

D8-56-AA-64-21-F0-2D-3D-1F-45-01-C4-9E-9D-B4-6B-0E-90-49-B4

Hibridni model dimera zunajceličnega in transmembranskega dela EpCAM

tetramerizacija → adhezijska anota



**zunajcelični del
EpCAM (dimer)**
*določeno z
rentgensko
difrakcijo*

**transmembranski del
EpCAM (dimer)**
*model - molekulska
dinamika*

lipidni
dvostroj

sidranje na aktinski citoskelet