

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/40

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J1-0711
Naslov projekta	Vloga cisteinskih katapsinov pri regulaciji proliferacije in smrti celic
Vodja projekta	7561 Boris Turk
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.170
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	07.
Naziv	Zdravje

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Apoptoza je morfološko specifična oblika programirane celične smrti in predstavlja pomembni proces pri razvoju in homeostazi večceličnih organizmov ter pri odstranjevanju poškodovanih potencialno nevarnih ter okuženih celic. Apoptoza in celična delitev sta regulirani z regulacijo celičnega cikla in apoptotskimi dražljaji. Motnje v ravnovesju med obema procesoma lahko privedejo do pospešene celične delitve in povečane pogostosti mutacij, kar olajša neoplastično transformacijo celic. Številne eksperimentalne študije so pokazale, da so v proces celične delitve in apoptoze vključeni tudi cisteinski katepsini. Čeprav še vedno ni popolnoma razjasnjeno, kako preidejo lizosomski encimi iz organelov v citosol, obstajata dve teoriji. Pri prvi gre za neposredno poškodbo lizosomskih membran s strupenimi dražljaji, po drugi teoriji pa naj bi mehanizem spuščanja lizosomov vključeval posebne signalne procese, kot je pokazano pri apoptozi v hepatocitih sproženi s TNF-alfa. Več avtorjev predpostavlja, da je destabilizacija lizosomov pri apoptozi sprožena preko zunanje poti oziroma preko receptorjev smrti zgodnjega dogodek, natančni mehanizmi pa še vedno niso povsem razjasnjeni (Turk in Turk, 2009).

Pri delu smo tesno sodelovali s skupino prof. dr. C. Petersa in prof. dr. T. Reinheckla (Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Nemčija), s katerimi smo dobili vse primarne celice z izbitimi geni za posamezne katepsine. Med cilji našega projekta je bil tudi razjasnitev mehanizma, po katerem cisteinski katepsini sprožijo celično smrt. Tako smo dokončali karakterizacijo delovanja lizosomotropnega reagenta LeuLeuOMe kot modela za ugotavljanje vloge cisteinskih katepsinov pri apoptozi, pri čemer smo uporabili različnih celičnih modelov. Ugotovili smo, da LeuLeuOMe sproži permeabilizacijo lizosomskih membran, kar vodi do sprostitve cisteinskih katepsinov v citosol, kjer nato procesirajo proapoptotski Bcl-2 homolog Bid in razgradijo antiapoptotske proteine Bcl-2, Bcl-xL in ali Mcl-1. Na osnovi uporabe različnih inhibitorjev smo nadalje pokazali, da pride do destabilizacije lizosomov, ki jo sproži LeuLeuOMe, pred poškodbo mitohondrijev. Na osnovi teh rezultatov smo predpostavili da lizosomski cisteinski katepsini preko sinergistične razgradnje antiapoptotskih Bcl-2 proteinov in aktivacije proteina Bid sprožijo mitohondrijsko pot apoptoze s posledično aktivacijo kaspaz. Nadalje smo ugotovili, da je tarča cisteinskih katepsinov tudi XIAP (X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis), kar kaže na to, da katepsini lahko uravnavajo celično kaspaz odvisno apoptozo v apoptotski kaskadi tudi nižje od mitohondrijev. Glede na to, da je izražanje antiapoptotskih Bcl-2 proteinov in IAP proteinov pogosto zelo povišano pri različnih oblikah raka, pa lahko predpostavimo, da ima lizosomska destabilizacija velik potencial pri zdravljenju raka. (Droga-Mazovec in sod., 2008). Te rezultate smo uspeli vsaj delno potrditi tudi v primarnih mišjih embrionalnih fibroblastih (MEF), kjer smo ugotovili, da je eden od substratov katepsinov Bid. Nadalje smo ugotovili, da je prišlo do upočasnitve apoptoze in zmanjšane aktivacije kaspaz v MEF iz mišk, ki so imele izbite gene za katepsina B ali L, kar kaže na to, da sta oba katepsina redundantna v tem sistemu, oz. da nobeden od njiju nima kritične vloge pri apoptozi, kar je v skladu z opažanji v drugih celičnih modelih. Ko pa smo uporabili MEF iz mišk z izbitima genoma za katepsina B in L hkrati, pa je prišlo do popolne preprečitve apoptoze pri čemer nismo zaznali niti aktivacije kaspaz niti poškodbe mitohondrijev. Ti rezultati tako kažejo, da sta katepsina B in L skupaj kritična za prenos signala v tem modelu. Teh rezultatov še nismo objavili, saj jih poskušamo kombinirati z drugimi rezultati pridobljenimi na celicah z izbitimi geni za proteine iz družine Bcl-2, kjer pa študije še niso zaključene. To smo potrdili za katepsin B tudi na primarnih celicah pridobljenih iz tumorsko transformirane miši (MMTV-PyMT)) pri čemer smo uporabili celice divjega tipa in take z izbitim genom za katepsin B (Vasiljeva in sod. 2008).

Eden od ciljev našega projekta je bil tudi natančneje raziskati mehanizme sprožitve apoptoze pri ligandoma TNF-alfa in Fas. Vlogo in pomen katepsinov smo preverjali na mišjih embrionalnih fibroblastih (MEFs) divjega tipa, na mišjih embrionalnih fibroblastih z izbitima genoma za katepsin B ali katepsin L, na mišjih primarnih tumorskih celicah pridobljenih iz tumorsko transformirane miši (Tg(MMTV-PyMT)). Pri našem delu smo primarne mišje embrionalne fibroblaste inkubirali s 100 ng/ml TNF-alfa ali 10 oz. 100 ng/ml Fas, v prisotnosti 1 µg/ml cikloheksimida.

Vsi poskusi na mišjih embrionalnih fibroblastih so bili narejeni po različnih časih inkubacije namenom vpogleda v zaporedje dogodkov v celici. Aktivnost kaspaze-3 smo spremljali z uporabo fluorogenega substrata Ac-DEVD-AFC, odstotek zgodnje-pozno apoptotskih celic pa s pomočjo pretočne citometrije. Stabilnost lizosomov in mitohondrijev smo spremljali z uporabo barvila akridin oranž, ki specifično obarva kisle organele, ter z uporabo barvila MitoTracker Red CMXRos, ki se kopiči v aktivnih mitohondrijih. S pomočjo metode prenos po Westernu in imunodetekcije smo določali nivo izražanja proteinov Bid in kaspaze-3. Nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti smo po poškodbi mitohondrijev spremljali z uporabo 2',7'-diklorodihidrofluoroscein diacetata.

Na našem celičnem modelu smo pokazali, da je že po šestih urah inkubacije s TNF-alfa prišlo do poškodbe mitohondrijske membrane, tako v celicah divjega tipa, kot v celicah z izbitim genom za katepsin B ali katepsin L. Odstotek celic s poškodovanimi mitohondriji je v nadaljnjih urah

inkubacije s TNF-alfa samo še naraščal. Prav tako je po šestih urah začel naraščati odstotek zgodnje/pozno apoptotskih celic tako v celicah divjega tipa, kot v tistih z izbitim genom za katepsin B ali katepsin L. Po šest urni inkubaciji s TNF-alfa pa smo že tudi opazili cepljene oblike proteina Bid v vseh treh omenjenih celičnih linijah. Do poškodbe lizosomske membrane pa je na našem celičnem modelu prišlo šele po 11 urni inkubaciji s TNF-alfa. Tako naši rezultati nakazujejo, da pri apoptozi sproženi s TNF-alfa pride najprej do poškodbe mitohondrijske membrane, temu pa sledi poškodba lizosomske membrane. Na mišjih embrionalnih fibroblastih divjega tipa smo pokazali, da imajo pri poškodbi lizosomske membrane pomembno vlogo reaktivne kisikove zvrsti, ki se sprostijo iz mitohondrijev ob njihovi poškodbi. Poškodba lizosomske membrane pa lahko povzroči dodatno poškodbo mitohondrijske membrane. Da pri medsebojnem vplivu med lizosomi in mitohondriji na našem celičnem modelu, smo pokazali pomočjo odstranjevalca reaktivnih kisikovih zvrsti, tempol, ter z uporabo kelatorja železovih ionov, deferoksamin. Inkubacija celic v prisotnosti in odsotnosti odstranjevalca reaktivnih kisikovih zvrsti in kelatorja železovih ionov je pokazala, da je odstotek zgodnje/pozne apoptotskih celic, aktivnost kaspaze-3, odstotek celic s poškodovanimi mitohondriji v začetnih urah inkubacije s TNF-alfa naraščal tako v celicah katerim smo predhodno dodali tempol in deferoksamin, kot v celicah katerim tempol in deferoksamin nismo dodali. Po daljšem času inkubacije, t.j. po poškodbi lizosomske membrane, pa se je ta odstotek ustalil v celicah katerim smo dodali tempol in deferoksamin, in še naprej naraščal v celicah, katerim odstranjevalca reaktivnih kisikovih zvrsti in kelatorja železovih ionov nismo dodali. Za dodatno potrditev zaščite lizosomskih membran smo preverili tudi cepitev proteina Bid, ki je substrat katepsina B. Z dodatkom tempola in deferoksamina smo namreč opazili manj cepljene oblike proteina Bid v poznejših časih inkubacije s TNF-alfa. Prav tako smo po 14 urni inkubaciji s TNF-alfa opazili manj cepljene oblike proteina Bid v celicah z izbitim genom za katepsin B ali katepsin L. Ker protein Bid nadalje sproži poškodbe mitohondrijske membrane lahko sklepamo, da v našem modelu katepsini predstavljajo le ojačitveno zanko med lizosomi in mitohondriji. V nasprotju s TNF-alfa, pa na sprožitev apoptoze preko liganda Fas na MEF-ih prisotnost katepsinov B in L ne vpliva, kar kaže na manjšo vlogo katepsinov v tem modelu, skladno z našimi predhodnimi rezultati (Bojič in sod., 2007). So pa na sprožitev apoptoze vplivale reaktivne kisikove zvrsti, kar smo dokazali na podoben način kot za TNF-alfa. Ker gre za izredno pomembna spoznanja, ki spreminjajo dosedanje dogme v polju apoptoze, ti rezultati še niso objavljeni, saj jih poskušamo potrditi še v vsaj eni humani celični liniji in objaviti kompleksno študijo, ki bi vsebovala tudi rezultate pridobljene z ligandom TRAIL (predmet drugih projektov) z nameno objave v eni od vodilnih revij s področja. V skladu s to teorijo pa smo tudi ugotovili, da katepsini niso kritični za potek apoptoze sprožene s TNF-alfa v celičnih linijah T98G in U937. Uporaba inhibitorjev katepsinov E-64d (splošni inhibitor) in CA-074Me (pretežno inhibitor katepsina B) namreč ni niti preprečila niti upočasnila poteka apoptoze v teh dveh celičnih modelih, kar dejansko kaže na postransko vlogo katepsinov (Klarič in sod., 2009).

Pri preučevanju vloge katepsinov pri celični proliferaciji smo zaradi težav primarne tumorske celice (splošno slaba rast, hitra senescenca) zamenjali z imortaliziranimi celičnimi linijami. Uporaba inhibitorjev katepsinov smo pokazali, da se je proliferacija znižala, pri čemer je bil učinek večji pri uporabi znotrajceličnih inhibitorjev. V primeru dodatka rekombinantnih katepsinov k celicam v medij pa se je proliferacija povečala. Vpliv je bil bolj izrazit pri celicah z izbitim genom za katepsin B, prav tako se je učinek razlikoval glede na dodani katepsin (B, V). Omenjeni rezultati nakazujejo, da inhibicija katepsinov negativno vpliva na proliferacijo, medtem ko ima dodatek katepsinov pozitiven učinek. V in vivo modelu je bilo tudi opaženo, da je izbitje gena za katepsin B upočasnilo proliferacijo tumorskih celic pri miših (Vasiljeva in sod., 2008), kar se ujema z rezultati na celicah. Ti rezultati obenem nakazujejo, da katepsini verjetno vplivajo na procese v jedru. Začetne proteomske študije identifikacije substratov so bile neuspešne, za kar je bila kriva tako majhna količina materiala, kot oprema, ki ni omogočala kvantitativne proteomike. Z nabavo novega LTQ Orbitrap masnega spektrometra leta 2011 upam da bomo presegli te omejitve. Prvi rezultati nedvomno kažejo, da je možno identificirati tudi jedrne proteine. Smo pa v sodelovanju s skupino Klaudie Brix (Jacobs University, Bremen) pokazali, da se katepsini, predvsem katepsina B in V nahajajo v jedru celic. V primeru katepsina B je bilo ugotovljeno, da gre za nekoliko skrajšano obliko, ki je drugačna od tiste, ki jo običajno najdemo v endosomih ali lizosomih. Ta oblika je bila najdena pretežno v jedrih proliferirajočih celic. Poleg tega smo v jedrih tiroidnih celic našli tudi obliko katepsina V z Mr 40 kDa, za katero smo z uporabo sonde za spremljanje aktivnosti DCG-04 ugotovili, da je aktivna. V in vitro poskusu smo še ugotovili, da je katepsin B cepil jedrne proteine, vendar jih ni razgradil, kar kaže na možnost kontrolirane proteolize jedrnih proteinov s katepsini. To pa nadalje kaže na to, da so katepsini dejansko lahko vključeni v jedrno proteolizo in na ta način v proliferacijo celic (Tedelind in sod. 2010).

Delo se tako še nadaljuje, pri čemer bi omenil, da dobre raziskave pogosto trajajo bistveno dlje kot tri leta (vsaj do objave).

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Glede na vložena sredstva ocenjujem, da smo zastavljene cilje večinoma dosegli. Tako smo pojasnili mehanizem sprožitve apoptoze preko poškodbe lizosomov ter mehanizem apoptoze sprožene preko receptorjev TNF in Fas. Rezultati so bili deloma že objavljeni v uglednih revijah, deloma pa še bodo. Podobno je na področju proliferacije celic, kjer smo lahko potrdili, da se aktivne oblike katepsinov dejansko nahajajo v jedru (že objavljeno), na identifikaciji substratov pa še delamo. Glede na to, da gre za zelo novo področje, predvidevam, da bomo uspeli objaviti rezultate v eni od vodilnih revij.

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

Večjih sprememb programa raziskovalne skupine niti sestave ni bilo z izjemo odhoda Urške Požgan konec lanskega leta.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini sprožijo od kaspaz odvisno celično smrt preko cepitve proteina Bid in antiapoptotskih Bcl-2 homologov.
		ANG	Cysteine cathepsins trigger caspase-dependent cell death through cleavage of Bid and antiapoptotic Bcl-2 homologues.
	Opis	SLO	Karakterizirali smo delovanje lizosomotropnega reagenta LeuLeuOMe kot modela za ugotavljanje vloge cisteinskih katepsinov pri apoptozi. Ugotovili smo, da LeuLeuOMe sproži permeabilizacijo lizosomske membrane, kar vodi do sprostitve cisteinskih katepsinov v citosol, kjer nato procesirajo proapoptotski protein Bid in razgradijo antiapoptotske proteine Bcl-2, Bcl-xL in/ali Mcl-1. Glede na to, da se izražanje antiapoptotskih Bcl-2 in IAP proteinov pogosto zelo poviša pri različnih oblikah raka, pa lahko predpostavimo, da ima lizosomska destabilizacija velik potencial pri zdravljenju raka.
		ANG	In this work we characterized the action of the lysosomotropic agent LeuLeuOMe using distinct cellular models as a model for defining the role of lysosomal cathepsins in apoptosis. LeuLeuOMe was found to induce lysosomal membrane permeabilization, resulting in release of lysosomal cathepsins that cleave the proapoptotic Bcl-2 family member Bid and degrade the antiapoptotic member Bcl-2, Bcl-xL, or Mcl-1. Since antiapoptotic Bcl-2 family members and IAP's are often upregulated in cancer, it can be suggested that lysosomal destabilization has a major potential in cancer treatment.
	Objavljeno v		DROGA-MAZOVEC, Gabriela, BOJIČ, Lea, PETELIN, Ana, IVANOVA, Saška, ROMIH, Rok, REPNIK, Urška, SALVESEN, Guy S., STOKA, Veronika, TURK, Vito, TURK, Boris. J Biol Chem, 2008, issue 27, vol. 283, str. 19140-19150.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21719335
2.	Naslov	SLO	Lizosomi kot "suicidalni mešički" pri celični smrti: mit ali resnica?
		ANG	Lysosomes as 'suicide bags' in cell death : myth or reality?
	Opis	SLO	V tem delu smo kritično ovrednotili vlogo lizosomov in lizosomskih katepsinov pri treh poglavitnih tipih celične smrti, apoptozi, nekrozi in avtofagiji. Pri tem velja omeniti, da avtofagija verjetno ni mehanizem celične smrti, ampak preživetveni mehanizem. Članek temelji tudi na naših predhodnih rezultatih.
		ANG	In this work we have critically evaluated the role of lysosomes and lysosomal cathepsins in three major types of cell death, apoptosis, necrosis and autophagy, although the latter is probably not a cell death mechanism, but a survival one. The article is based also on our previous results.
	Objavljeno v		TURK, Boris, TURK, Vito. Lysosomes as 'suicide bags' in cell death : myth or reality?. J Biol Chem, 2009, vol. 284, no. 33, str. 21783-21787

	Tipologija		1.02	Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22640935	
3.	Naslov	SLO	Cisteinski katepsini niso kritični za celično smrt sproženo s TNF-alfa pri celicah T98G in U937	
		ANG	Cysteine cathepsins are not critical for TNF-alpha-induced cell death in T98G and U937 cells.	
	Opis	SLO	TNF je citokin, ki je pomemben mediator apoptoze in vnetja v mnogih bolezenskih stanjih. Dolgo je veljalo, da imajo pri s TNF sproženi apoptozi ključno vlogo kaspaze, vendar so nedavne študije pokazale tudi vpletenost cisteinskih katepsinov v potek apoptoze. V naši študiji smo z uporabo kaspaznih inhibitorjev potrdili pomembnost kaspaz pri TNF-alfa sproženi apoptozi, pri tem pa je prišlo tudi do destabilizacije lizosomov in sproščanja katepsinov v citosol. Z uporabo inhibitorjev katepsinov (E-64d in CA-074) pa smo ugotovili, da cisteinski katepsini ne vplivajo bistveno na hitrost apoptoze.	
		ANG	TNF is a cytokine known to be an important mediator of apoptosis and inflammation in a number of diseases. TNF apoptosis has been known to be critically dependent on caspases; however, it has been recently suggested that cysteine cathepsins might also be involved in the pathway. Based on the use of caspase inhibitors, TNF-alpha induced caspase-dependent apoptosis, accompanied by lysosomal destabilization and the release of cathepsins in the cytosol. However, use of cathepsin inhibitors E-64d and CA-074 revealed that cysteine cathepsins only marginally affect the progression of apoptosis.	
	Objavljeno v		KLARIČ, Martina, TAO, Sun, STOKA, Veronika, TURK, Boris, TURK, Vito. Cysteine cathepsins are not critical for TNF-[alpha]-induced cell death in T98G and U937 cells. Biochimica et biophysica acta, Proteins and proteomics, 2009, vol. 1794, no. 9, str. 1372-1377	
	Tipologija		1.01	Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22717479	
4.	Naslov	SLO	Zmanjšana proliferacija tumorskih celic in upočasnjjen razvoj tumorjev prsne žleze pri miškah brez katepsina B	
		ANG	Reduced tumour cell proliferation and delayed development of high-grade mammary carcinomas in cathepsin B-deficient mice.	
	Opis	SLO	Pokazali smo, da je pri miših brez katepsina B zmanjšana stopnja proliferacije rakastih celic kot tudi širjenje metastaz v pljučih. Pri inkubaciji PyMT tumorskih celic s TNF-alfa nismo opazili nobenih genotipskih razlik pri sproženju apoptoze . Opazili pa smo, da so bile rakave celice brez katepsina B precej bolj odporne na apoptozo sproženo z LeuLeuOMe. Ti rezultati prvič kažejo na pomembno in vivo vlogo katrepsina B pri širjenju celične anaplazije pri raku mlečne žleze in proliferaciji pljučnih metastaz.	
		ANG	Mice lacking Ctsb exhibited reduced cell proliferation in mammary carcinomas and their lung metastases. No Ctsb genotype-dependent difference in tumour cell death was observed in vivo or by treatment of isolated PyMT cancer cells with tumour necrosis factor-alpha. However, cancer cells lacking Ctsb exhibited significantly higher resistance to apoptosis induction by the lysosomotropic agent Leu-Leu-OMe.	
	Objavljeno v		VASILJEVA, Olga, KOROVIN, Matvey, GAJDA, Mieczyslaw, BRODOEFEL, Harald, BOJIČ, Lea, KRÜGER, Achim, SCHURIGT, Uta, SEVENICH, Lisa, TURK, Boris, PETERS, Christoph, REINHECKEL, Thomas. Reduced tumour cell proliferation and delayed development of high-grade mammary carcinomas in cathepsin B-deficient mice. Oncogene (Basingstoke), 2008, vol. 27, no. 30, str. 4191-4199.	
	Tipologija		1.01	Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		21554983	
5.	Naslov	SLO	Jedrne oblike katepsinov v tiroidnih rakastih celicah	
		ANG	Nuclear cysteine cathepsin variants in thyroid carcinoma cells	
	Opis	SLO	V tem delu smo zaznali prisotnost katepsina B v jedru. To smo potrdili z biokemijskimi metodami ter dokazali da je jedrna oblika katepsina B tudi proteolitsko aktivna. Poleg tega smo pokazali, da se v jedru HTh74 celic nahaja tudi katepsin V, ne pa katepsin L. Na podlagi kolokalizacijskih študij in intro testih razgradnje smo predpostavili, da jedrne oblike katepsinov	

		sodelujejo pri malignih procesih preko modifikacije proteinov povezanih z DNA.
	ANG	In this work a small, but detectable nuclear localization of cathepsin B was observed. This was supported by biochemical data showing a proteolytically active variant of cathepsin B in nuclear fractions. We also demonstrated that cathepsin V, but not cathepsin L, was localized to the nucleus in HTh74 cells in peri-nucleolar patterns. As deduced from co-localization studies and in vitro degradation assays, we suggest that nuclear variants of cathepsins are involved in the development of thyroid malignancies through modification of DNA-associated proteins.
Objavljeno v	TEDELIND, Sofia, Poliakova K, Valeta A, Hunegnaw R, Yemanaberhan EL, Heldin NE, Kurebayashi J, Weber E, KOPITAR-JERALA, Nataša, TURK, Boris, BOGYO, Matthew, BRIKX, Klaudia. Biol Chem, 2010, vol. 391, issue 8, str. 923-35,	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	23800615	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO Članstvo v uredniških odborih mednarodnih revij
		ANG Membership in the editorial boards of international journals
	Opis	SLO C.04, C.03. Izvršni urednik revije Biol. Chem. od 2008 in član uredniškega odbora revije Biol. Chem. od 2003 (JCR IF 2007: 2.84), Članstvo v uredniškem odboru priznane mednarodne revije je posebne vrste priznanje za pomembne znanstvene prispevke v polju dela. Kot takšno je vsekakor zelo pomembno za mednarodno prepoznavnost Slovenije in njeno uvstitev na svetovni zemljevid. Kot izvršni urednik Biol Chem sem odgovoren za kritičen pregled člankov s področij proteolize in apoptoze ter za končne odločitve o primernosti člankov za revijo. http://www.degruyter.de/journals/bc/
		ANG C.04; C.03. Executive Editor of Biol. Chem. (JCR IF 2007: 2.84) since July 2008; To be a member of the Editorial Board of a well-known international journal is an honour for the recognition of important scientific contribution in the field. As such it is important for the recognition of Slovenia on the world's map of science. As an Executive Editor of Biol Chem I am responsible for the critical evaluation of the papers from the fields of proteolysis and apoptosis and making final decisions about manuscripts. COBISS; http://www.degruyter.de/journals/bc/
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	Biological chemistry. Turk, Boris (urednik 2008-). Berlin; New York: Walter de Gruyter. ISSN 1431-6730. [COBISS.SI-ID 1541908]
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo
	COBISS.SI-ID	1541908
2.	Naslov	SLO Lizosomske poti do celične smrti
		ANG Lysosomal pathways to cell death
	Opis	SLO Povabilo, da predstaviš rezultate na eni od Gordonskih konferenc je resnično priznanje za znanstvenika. V tem predavanju je bil podan pregled vloge cisteinskih kathepsinov pri apoptozi, pri čemer je bil še poseben poudarek na kritični vlogi mitohondrijev pri tej signalni poti.
		ANG To present research results at one of the Gordon Conferences is real recognition for the scientist. Here an overview of the role of cysteine cathepsins in cell death was given with a major emphasis on the critical role of mitochondria in the pathway.
	Šifra	B.04 Vabljen predavatelj
	Objavljeno v	Gordon Research Conference on Cell Death, 6-11 July, 2008, Lucca (Barga), Italy. 2008. http://www.grc.org/programs.aspx?year=2008&program=cellddeath

		Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
		COBISS.SI-ID	22528039
3.	Naslov	SLO	Proteaze in proteazno signaliziranje pri celični smrti
		ANG	Proteases and protease signaling in cell death
	Opis	SLO	V okviru vabljenega predavanja je bil podan pregled signalnih poti pri apoptozi, ki jih sprožijo proteaze s poudarkom na identifikaciji proteaznih substratov. Prikazani so bili tudi rezultati, ki so pokazali, da so Bcl-2 homologi kritični substrati cisteinskih kathepsinov pri apoptozi sproženi z lizosomotropnimi detergenti.
		ANG	An overview of protease signaling pathway in apoptosis was given with the emphasis on protease substrate identification. The results demonstrating that BCL-2 homologs are critical cysteine cathepsin substrates in apoptosis mediated by lysosomotropic detergents were also presented.
	Šifra		B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v		TURK, Boris. Proteases and protease signaling in cell death : [invited talk]. V: 17th ECDO Euroconference on Apoptosis, Destruction, Degradation and Death [and 6th Training Course on Congress and Method in Programmed Cell Death], September 23-26, 2009, Paris, France. Abstract book. Paris: Institute Pasteur, Centre d'Information Scientifique, 2009, str. 11.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
		COBISS.SI-ID	23206695
4.	Naslov	SLO	XII. Simpozij o proteazah, inhibitorjih in biološki kontroli
		ANG	XIIth Symposium on Proteases, Inhibitors and Biological Control
	Opis	SLO	Že dvanajstič po vrsti smo organizirali mednarodni simpozij s področja proteaz, ki so se ga tudi tokrat udeležili številni vodilni raziskovalci s področja s celega sveta (Japonska, ZDA, Kanda, Avstralija, Evropa). Eden najuglednejših simpozijev s področja proteaz nasploh.
		ANG	We have organized already 12th in a row Interantional Symosium in the field of proteases, which attracted most of the world leading researchers from the field (Japan, USA, Canada, Europe, Australia). One of the most respected symposia in the field of proteases in general.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		XIIth Symposium on Proteases, Inhibitors and Biological Control, Portorož, Slovenia, September 25-29, 2010, DOLINAR, Marko (ur.), STOKA, Veronika (ur.), TURK, Boris (ur.). Book of abstracts. Ljubljana: Jožef Stefan Institute, 2010. 130 str. ISBN 978-961-264-022-4.
	Tipologija		2.30 Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
		COBISS.SI-ID	240492288
5.	Naslov	SLO	Vloga in pomen cisteinskih kathepsinov pri različnih modelih programirane celične smrti
		ANG	Role and significance of cysteine cathepsins in different models of apoptosis : doctoral dissertation.
	Opis	SLO	V tem doktorskem delu je avtorica predstavila podroben pregled mehanizma apoptoze sprožene s TNF-alfa in vloge lizosomskih kathepsinov pri tem modelu ter pomen cisteinskih kathepsinov pri apoptozi, sproženi z lizosomotropnim detergentom LeuLeuOMe.
		ANG	In this thesis a detailed description of the mechanism of apoptosis triggered by TNF-alpha and the role of lysosomal cathepsins are given, as well as the description of their role in apoptosis, induced by the lysosomotropic detergent LeuLeuOMe.
	Šifra		D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v		PETELIN, Ana. Vloga in pomen cisteinskih kathepsinov pri različnih modelih programirane celične smrti : doktorska disertacija = Role and significance of cysteine cathepsins in different models of apoptosis : doctoral dissertation. Ljubljana: [A. Petelin], 2009. XII, 73 str., [35] str. pril., ilustr.
	Tipologija		2.08 Doktorska disertacija
		COBISS.SI-ID	22696999

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Vsekakor je bilo delo projektne skupine zelo uspešno. Tako smo se od začetka projekta uspešno vključili v evropska projekta FP7 MICROENVIMET in LIVIMODE (tudi kot koordinator), ki sta oba povezana s problematiko projekta, kar nadalje potrjuje aktualnost raziskav. Prav tako smo člani CO CIPKEBIP, katerega raziskave so tudi delno povezane s problematiko raka in proteaz. Sodelavci projekta smo imeli tudi več vabljenih predavanj na številnih konferencah, poleg tega pa smo vodili tudi več sekcij na kongresih. V tem času smo organizirala dve mednarodni konferenci o proteazah (l. 2008 in 2010 v Portorožu), kjer sta bila tako rak kot apoptoza pomembni temi. Nenazadnje visoko kvaliteto našega dela potrjuje tudi visoka citiranost naših del. Tako je bil članek Droga-Mazovec in sod. od objave leta 2008 (glej točko 6) citiran že več kot 40-krat. Sicer pa so bila dela vodje projekta B. Turka samo v zadnjih treh letih (2008-2010) citirana približno 1600-krat.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Glavni namen projekta je bila pojasnitev vloge cisteinskih katepsinov pri regulaciji ravnotežja med celično proliferacijo in programirano celično smrtjo. Motnje v ravnotežju med celično proliferacijo in programirano celično smrtjo lahko povzročijo onkogeno transformacijo celic. Doseženi rezultati projekta, tako s področja apoptoze, kot s področja proliferacije bodo velikega pomena tako za bazično znanost kot za potrditev vloge cisteinskih katepsinov kot potencialnih tarč pri zdravljenju raka. Sistematična študija, ki je vključevala fibroblaste in tumorske celice z izbitimi geni za posamezne katepsine ter druge celične linije, nam je omogočila ugotoviti vpliv posameznih proteaz pri apoptozi. Nadaljnji cilj tega projekta je pojasniti vlogo cisteinskih katepsinov pri tumorski rasti in ugotoviti, ali so katepsini lahko tarče za načrtovanje zdravil pri zdravljenju raka, kar bi omogočalo testiranje novih potencialnih zdravil. Poleg tega je ta projekt nadgradil dosedanje raziskave na področju celične biologije in molekularne medicine ter razširil tovrstna znanja na Odseku za biokemijo, molekularno in strukturno biologijo Instituta Jožef Stefan.

ANG

The main goal of the project was to determine the role of cysteine cathepsins in the regulation of balance between cell proliferation and programmed cell death. Since even slight disruption of that balance may stimulate cells proliferation facilitating their oncogenic transformation, the obtained results of the project will be of great importance for the basic science as well as for the validation the role of cysteine cathepsins as relevant targets for cancer treatment. Furthermore, the systematic study employing cathepsins depleted fibroblasts and tumor cells derived from knockout mice with deficiencies for the respective cathepsins, as well as tumor cell lines helped us to address the impact of specific proteases for the process of apoptosis. A long-term goal of the project is to unravel the role of cysteine cathepsins in tumor progression and to establish whether the cathepsins are valid target for drug design in cancer treatment, to enable testing of potential new therapeutics. This project has also broadened the research at the Department of Biochemistry and Molecular and Structural Biology at Jožef Stefan Institute in the field of cell and cancer biology and represents an important step towards possible use of cathepsin inhibitors in cancer treatment.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Proteaze so trenutno ene glavnih tarč pri načrtovanju novih zdravil. Številni eksperimenti in klinična raziskovanja predlagajo uporabo proteaznih inhibitorjev pri zdravljenju raka. Tako imajo rezultati projekta velik pomen pri vrednotenju cisteinskih katepsinov kot možnih terapevtskih tarč pri zdravljenju raka. Ta projekt in nadaljnja uporaba reprezentativnih živalskih tumorskih modelov sta velikega pomena pri vrednotenju novih zdravil na predklinični ravni, kar je zagotovo zelo zanimivo za farmacevtsko industrijo v Sloveniji. To je tudi dolgoročni namen projekta. Podobne povezave so bile že ustanovljene v preteklosti, kar se vidi iz številnih pogodb, podpisanih v preteklosti. Izvedene 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 je nudilo tudi izredne možnosti za študente, da se seznani z najnovejšimi tehnikami in področji, kot npr. proteomiko (trenutno postavljamo na IJS proteomski laboratorij) in kemogenomiko (skupaj z Evropskimi in drugimi tujimi partnerji). Obe polji imata namreč zelo visoko mednarodno prioriteto, ker sta izrednega pomena za identifikacijo in validacijo tarč pri razvoju novih zdravil. To se je nedvomno odrazilo tudi na doktorskem delu, ki je bilo opravljeno v okviru tega projekta, sicer pa na povezani problematiki dela še nekaj podiplomskih študentov. Poleg tega pa so člani skupine dosegli široko mednarodno priznanje, kar je vse zelo pomembno za mednarodno promocijo Slovenije in s tem tudi za ohranitev narodne identitete.

ANG

Proteases are currently one of the major targets for new therapeutics. Numerous experimental and clinical researches proposed the use of protease inhibitors in cancer treatment. Thus, the obtained results of this project will have a great importance in evaluation of cysteine cathepsins as possible therapeutic targets in cancer. This research and further use of representative animal cancer models are therefore extremely valuable tools and of high value for the evaluation of compounds on preclinical level, which should be interesting for the pharmaceutical companies present in Slovenia. This is also one of the long-term goals of the project. Similar connections have already been established in past, as seen from the numerous contracts in past. Although the project was more basic research, it also had its applied component and can be classified as strategic basic research. As can be seen, members of the group have extensively collaborated with Slovene industry (Lek, Krka), which resulted in a substantial amount of contract-based research. The work also offered great opportunity for students to be trained in the most advanced methods and areas, such as proteomics, which has been established at the IJS within the group, and chemogenomics together with European and other international partners. Both fields have namely high international priority as they are of extreme importance in target identification and validation during drug development. This has reflected also on the doctoral work done within the project, as well as on the works of other graduate students that is linked with the topic of the project. In addition, members of the project have received widespread 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!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ 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	
	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških	

F.24	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/varovanju 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!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
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 sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

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

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

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

Boris Turk	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

20.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/40

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMŽL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

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

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01

75-CA-2D-03-C0-EF-D8-C2-8D-AA-BA-FD-86-D8-91-20-9F-3E-C8-25