

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/122

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-0031
Naslov projekta	DINAMIKA LIZOSOMOV IN PREDSTAVITEV ANTIGENOV V ASTROCITIH
Vodja projekta	15666 Marko Kreft
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.085
Cenovni razred	D
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	311 Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.03
Naziv	Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

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

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

V sklopu tega projekta smo raziskovali, ali lahko reaktivni astrociti kot antigen predstavljene celice regulirajo aktivnost imunskih celic, ki vstopijo v centralni živčni sistem ter tako prispevajo k propadanju možganskega tkiva. Predpostavljali smo, da povečano izražanje intermediarnih filamentov (IF) v reaktivnih astrocitih vpliva na mobilnost lizosomov, ki vsebujejo molekule poglobitnega histokompatibilnega (PHK) razreda II in so zato vpleteni v nastanek imunskih reakcij.

Prva hipoteza: Celični predelki, ki so označeni s fluorescenčnimi označevalci specifičnimi za kisle predelke (npr. LysoTracker, dekstrani), izražajo tudi molekule, ki so specifične za membrano lizosomov.

Predstavitev hipoteze: Lizosomi so kisli celični predelki pozne endosomske poti vključeni v razgradnjo zunajceličnih in znotrajceličnih molekul (Kornfeld in Mellman, 1989). Približno polovico vseh proteinov v njihovi membrani sestavljajo zanje značilne lizosomske transmembranske beljakovine (LAMP). Glavno funkcijo le teh so sprva pripisovali vzdrževanju integritete predelkov, danes pa odkrivajo njihovo pomembno vlogo v biogenezi ter avtofagiji (Eskelinen, 2006) .

Preverjanje hipoteze, rezultati in zaključki: V sklopu projekta smo najprej uvedli metodo za specifično označevanje lizosomov v živih celicah. Za to smo uporabili rdeče fluorescenčne molekule dekstrana (Alexa Fluor® 546 dekstran; Molecular Probes, OR, ZDA). Le te vstopijo v celice z endocitozo in se po 13 urah inkubacije na 37°C nakopičijo v lizosomih. Iz zgodnjih endosomov jih odstranimo z nekaj urno inkubacijo celic v hranilnem mediju brez dekstranov na 37 °C. Da se dekstrani res nahajajo v lizosomih smo preliminarно dokazali tako, da smo celice označili z rdečimi fluorescenčnimi molekulami dekstrana. V tako označene astrocite, smo nato vnesli plazmidno DNA, ki nosi zapis za lizosomsko transmembransko beljakovino LAMP1 in zeleno fluorescenčno beljakovino EGFP. Področja, kjer se prekrivata zelena fluorescenca beljakovine EGFP in rdeča fluorescenca dekstranov, so se rumeno obarvala, kar dokazuje prisotnost molekul dekstranov v lizosomih. Delež kolokaliziranih, rumeno obarvanih področij, smo izračunali s programom ColocANA (Kreft in sod., 2004). Ugotovili smo, da se večina molekul dekstrana res nahaja v lizosomih. Molekule LAMP smo naknadno označili tudi z imunocitokemično metodo. Celice astrocitov izoliranih iz seva miši divjega tipa in seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-), smo aktivirali v prisotnosti interferona (IFN) gama (600 E/ml, 48 h, 37 °C). Kontrolne celice obeh genotipov smo obravnavali na enak način, le da niso bile aktivirane z IFN gama. Celice smo po zgoraj opisanem postopku najprej obarvali z rdečimi fluorescenčnimi molekulami dekstrana. Nato pa smo s primarnimi monoklonskimi protitelesi proti mišjim molekulam LAMP1 ter z ustreznimi fluorescenčno označenimi zelenimi sekundarnimi protitelesi označili še LAMP1 molekule. Po končanem barvanju smo s konfokalno mikroskopijo posneli zaporedne vertikalne optične ravnine za posamezni astrocit in s programom ColocANA (Kreft in sod., 2004) določili delež kolokalizacije rdečega in zelenega fluorescenčnega barvila. Ugotovili smo, da je bil delež LAMP1 molekul, ki so označile predelke obarvane z rdečimi fluorescenčnimi dekstrani približno enak v vseh celicah astrocitov ne glede na genotip in ne glede na to, ali so bile celice aktivirane z IFN gama ali ne. In sicer, v astrocitih iz seva miši divjega tipa, ki so bile aktivirane z IFN gama, so molekule LAMP1 označile $52,40 \pm 1,67$ % (n = 83, n predstavlja število celic) predelkov, v kontrolnih celicah astrocitov istega genotipa pa $50,16 \pm 6,15$ % (n=13)) predelkov; v astrocitih iz seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-) $50,73 \pm 2,25$ % (n = 22) predelkov in v kontrolnih, neaktiviranih celicah istega genotipa $57,81 \pm 5,62$ % (n = 6) predelkov.

V prvem letu smo preliminarно preverjali tudi, ali lizosomi, ki izražajo LAMP1, vsebujejo tudi molekule PHK razred II. Celice astrocitov izoliranih iz mišk divjega tipa smo aktivirali z IFN gama (600 E/ml) in sicer 48 ur na 37 °C. Le ta v astrocitih stimulira sintezo molekul PHK razred II (Benveniste et al., 1991). Da bi preverili, ali se molekule PHK razred II po sintezi res kopičijo v lizosomih, smo pred iztekom inkubacije z IFN gama, celice obarvali z rdečimi fluorescenčnimi molekulami dekstranov, nato pa smo jih po končani inkubaciji še imunocitokemično označili s primarnimi monoklonskimi protitelesi proti mišjim

molekulam PHK razred II (t. i. I/A-I/E molekule), ki so zeleno fluorescirala. Po končanem barvanju smo s konfokalno mikroskopijo posneli zaporedne vertikalne optične ravnine za posamezni astrocit in s programom ColocANA (Kreft in sod., 2004) določili delež kolokalizacije rdečega in zelenega fluorescenčnega barvila. Ugotovili smo, da se v astrocitih iz seva mišk divjega tipa, ki so bile aktivirane z IFN gama (600 E/ml, 48 ur), molekule PHK razred II nahajajo v $24,50 \pm 1,25$ % ($n = 67$, n predstavlja število celic) lizosomov, kar je statistično značilno več od neaktiviranih astrocitov iz mišk divjega tipa, kjer je bilo kopičenje teh molekul v lizosomih bistveno nižje $0,02 \pm 0,01$ % ($n = 15$; $P < 0,001$). Poleg tega smo ugotovili, da se molekule PHK razred II nahajajo v $32,00 \pm 1,39$ % ($n = 43$) lizosomov iz astrocitov seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/- Vim-/-), kar je značilno več kot v neaktiviranih astrocitih istega genotipa ($0,01 \pm 0,01$ %; $n = 10$; $P < 0,001$).

-Kornfeld S, Mellman I. 1989. The biogenesis of lysosomes. Annu Rev Cell Biol.;5:483-525.

-Eskelinen EL. 2006. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy. Mol Asp Med, 27(5-6): 495-502.

-Kreft M, Milisav I, Potokar M, Zorec R. 2004. Automated high through-put colocalization analysis of multichannel confocal images. Comput Methods Programs Biomed 74(1):63-7.

-Benveniste EN, Vidovic M, Panek RB, Norris JG, Reddy AT, Benos DJ. 1991. Interferon gamma-induced astrocyte class II major histocompatibility complex gene. J Biol Chem, 266

(27):18119-26.

Druga hipoteza: Lizosomi, ki izražajo molekule LAMP, vsebujejo tudi molekule PHK razred II.

Predstavitev hipoteze: Beljakovine LAMP se nahajajo na membrani poznih endosomov in lizosomov. V astrocitih in drugih imunskih celicah se v teh predelkih pozne endosomske poti nahajajo tudi molekule PHK razred II, ki sodelujejo v imunskih reakcijah (Mellman, 2007).

Preverjanje hipoteze, rezultati in zaključki: V drugem letu projekta smo tako preverili, ali se molekule PHK razred II nahajajo v istih predelkih poznega endosomskega sistema kot molekule LAMP1. Vse predelke poznega endosomskega sistema na katerih se nahajajo LAMP molekule smo zaradi lažjega razumevanja poimenovali lizosomi. Primarne celične kulture astrocitov, ki smo jih izolirali iz seva miši divjega tipa in iz seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-), smo aktivirali v prisotnosti IFN gama (600 E/ml, 48 h, 37 °C). Kontrolne celice mišk obeh genotipov smo gojili na enak način, le da niso bile izpostavljene IFN gama. Po končani inkubaciji smo aktivirane in kontrolne celice označili s protitelesi proti molekuli LAMP1. Protitelesa proti molekuli LAMP1 smo označili s sekundarnimi protitelesi, ki so fluorescirala rdeče. Protitelesa proti molekulam PHK razred II so bila označena z zelenim fluorescenčnim označevalcem. Slike fluorescenčno označenih celic smo zajemali s konfokalnim mikroskopom Zeiss LSM 510 Meta. Uporabljali smo oljni imerzijski objektiv s 63–kratno povečavo in z numerično aperturo 1,4. Optične ravnine za vsako posamezno celico smo analizirali s programom ColocANA (Kreft in sod., 2004). Področja, kjer sta se prekrivali rdeča in zelena fluorescenca so se rumeno obarvala. Rezultati so pokazali, da v celicah astrocitov iz mišk divjega tipa, ki so bile aktivirane z IFN gama, molekule PHK razred II po 48 urah zasedejo $37,43 \pm 1,59$ % ($n = 18$, n predstavlja število celic) lizosomov, v kontrolnih celicah astrocitov istega genotipa pa smo prisotnost molekul PHK razred II dokazali v značilno nižjem deležu predelkov: $0,82 \pm 0,69$ % ($n = 10$; $P = 0,001$). Za aktivirane celice iz seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-) se je izkazalo, da molekule PHK razred II zasedejo značilno večji delež lizosomov ($39,45 \pm 1,80$; $n = 22$) v primerjavi s kontrolnimi neaktiviranimi celicami ($0,50 \pm 0,37$ %; $n = 9$; $P < 0,001$). Delež lizosomov, v katerih se nahajajo molekule PHK razred II, je bil v celicah divjega tipa ali v celicah brez IF enak, če so bile celice aktivirane. V neaktiviranih, kontrolnih celicah je bil delež imunsko aktivnih lizosomskih predelkov pri obeh genotipih minimalen in se med obema genotipoma ni razlikoval statistično značilno.

V tem istem letu raziskovalnega projekta smo s pretočno citometrijo ugotavljali tudi prisotnost molekul PHK razred II na površini membran primarnih celic astrocitov iz seva miši divjega tipa in iz seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-), ki smo jih gojili v / brez prisotnosti IFN gama (600 E/ml, 48 h, 37 °C). Kontrolne in aktivirane celice obeh genotipov smo označili s protitelesi proti molekulam PHK razred II in jih inkubirali 30 minut v temnem prostoru pri sobni temperaturi. Nato smo celice fiksirali s paraformaldehidom. Po spiranju celic v fosfatnem pufru smo celice analizirali na pretočnem citometru. Rezultati so pokazali, da se molekule PHK razred II nahajajo na površini aktiviranih celic astrocitov iz mišk obeh genotipov, značilno manj pa smo jih znotraj posameznega genotipa zaznali na membranah kontrolnih celic. Ugotovili smo tudi, da je količina na membrani izraženih molekul PHK razred II, če primerjamo aktivirane celice obeh genotipov, enaka. Enako velja za kontrolne celice obeh genotipov.

-Kreft M, Milisav I, Potokar M, Zorec R. 2004. Automated high through-put colocalization analysis of multichannel confocal images. *Comput Methods Programs Biomed*, 74(1):63-7.

-Mellman I. 2007. Private lives: reflections and challenges in understanding the cell biology of the immune system. *Science*, 317(5838):625-7.

Tretja hipoteza: Povečano izražanje IF vpliva na mobilnost lizosomov.

Predstavitev hipoteze: Mobilnost različnih eksocitotskih mešičkov je spremenjena v spremenjenih fizioloških pogojih, kar lahko vpliva na proces eksocitoze molekul iz astrocitov (Potokar et al., 2007). Reaktivni astroцити, v katerih se poveča izražanje IF, so, kot kažejo raziskave, vpleteni v potek nevrodegenerativnih obolenj, kot je na primer multipla skleroza. V raziskavi bomo izmerili mobilnost lizosomov, torej predelkov pozne endosomske poti, v katerih se po sintezi akumulirajo molekule PHK razreda II. Poskusi so potekali na primarnih kulturah astrocitov miši divjega tipa in genetsko spremenjenih miši brez filamentiv GFAP in vimentina (GFAP-/-Vim-/-), in sicer v spontanah in stimuliranih pogojih.

Preverjanje hipoteze, rezultati in zaključki: Namen tega projekta je bil proučiti, kako prekomerno izražanje IF v reaktivnih astroцитih vpliva na mobilnost mešičkov vpletenih v imunski odgovor. Da bi lahko opazovali transport mešičkov poznega endosomskega sistema, ki smo jih poimenovali lizosomi, na citoplazemsko membrano, smo v tretjem letu raziskovalnega projekta primarne celične kulture astrocitov, ki smo jih izolirali iz seva miši divjega tipa in iz seva genetsko spremenjenih miši brez IF (GFAP-/-Vim-/-) označili z rdečimi fluorescenčnimi molekulami dekstranov (Alexa Fluor 546 dekstran, Molecular Probes, OR, ZDA). Celice mišk obeh genotipov smo aktivirali z gojenjem v prisotnosti IFN gama (600 E/ml, 37 °C, 48 h). Kontrolne celice mišk obeh genotipov smo gojili na enak način, le da niso bile izpostavljene IFN gama.

Slike fluorescenčno označenih celic smo zajemali s konfokalnim mikroskopom Zeiss LSM 510 Meta. Uporabljali smo oljni imerzijski objektiv s 63-kratno povečavo in z numerično aperturo 1,4. Vzbujeno svetlobo smo na isti optični ravnini zajemali 2 minuti in sicer v 2 sekundnih intervalih. Posnetke smo analizirali s programom Particle TR za analizo slike (Kreft in Zorec, 2004). Za analizo sledenja mobilnosti mešičkov smo izbrali mešičke, ki so bili večji od 2 pikslov. Izračunali smo dva parametra mobilnosti: pot mešička v časovnem intervalu 30 sekund in največji odmik mešička.

Rezultati so pokazali, da je povprečna dolžina poti, ki jo posamezni mešiček opravi v 30 sekundah, v astroцитih miši z divjim genotipom značilno večja ($2,36 \pm 0,04 \mu\text{m}$, $n = 2100$; n predstavlja število mešičkov) od dolžine poti, ki jo opravi mešiček v celicah genetsko spremenjenih miši brez IF ($1,59 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 1600$, $P < 0,05$), če so bile celice aktivirane z IFN gama. V stimuliranih pogojih, po dodatku ATP (1 mM), se v aktiviranih celicah dolžina poti mešička značilno zmanjša znotraj posameznega genotipa ($P < 0,05$), pri čemer je povprečna dolžina poti mešičkov iz celic divjega tipa značilno večja ($1,70 \pm 0,02 \mu\text{m}$, $n = 1050$) od dolžine poti mešičkov spremenjenega genotipa ($1,42 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 800$; $P < 0,05$). V celicah, ki niso bile aktivirane z IFN gama, so mešički celic divjega

tipa v času 30 sekund prepotovali v povprečju večjo pot ($1,73 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 1900$) kot mešički celic s spremenjenim genotipom ($1,51 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 1700$; $P < 0,05$). Po dodatku ATP se je povprečna dolžina poti zmanjšala znotraj posameznega genotipa in sicer pri mešičkih divjega tipa na ($1,55 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 950$) ter pri mešičkih spremenjenega genotipa na ($1,49 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 850$). Razlika poti mešičkov med obema genotipoma v prisotnosti ATP je bila značilno različna ($P < 0,05$). Rezultati analize drugega parametra mobilnosti, ki nas je zanimal, povprečnega največjega odmika mešičkov v 30 sekundah, so pokazali, da je le-ta značilno večji pri mešičkih iz celic divjega tipa ($0,83 \pm 0,02 \mu\text{m}$; $n = 2100$) glede na mešičke genetsko spremenjenih celic ($0,43 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 1600$; $P < 0,05$), če so bile celice aktivirane z IFN gama. V stimuliranih pogojih (1 mM ATP) se je povprečni največji odmik značilno zmanjšal znotraj celic obeh genotipov, pri čemer je bil v prisotnosti ATP povprečni največji odmik mešičkov celic divjega tipa ($0,47 \pm 0,01$; $n = 1050$) značilno večji od mešičkov celic spremenjenega genotipa ($0,36 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 800$; $P < 0,05$). Podobno smo izračunali tudi za mešičke kontrolnih celic, ki niso bile aktivirane z IFN gama. Povprečni največji odmik mešičkov je bil značilno večji v celicah divjega tipa ($0,49 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 1900$) glede na mešičke celic genetsko spremenjenih miši ($0,39 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 1700$; $P < 0,05$). Po dodatku ATP se je povprečni največji odmik značilno zmanjšal znotraj obeh genotipov ($P < 0,05$); in sicer v celicah divjega tipa je bil po dodatku ATP značilno večji $0,41 \pm 0,01 \mu\text{m}$ ($n = 950$) kot v genetsko spremenjenih miši ($0,37 \pm 0,01 \mu\text{m}$; $n = 850$; $P < 0,05$). Rezultate raziskav bomo objavili v članku z delovnim naslovom: Immunostimulation of astrocytes and lysosomal mobility.

-Potokar M, Kreft M, Li L, Daniel Andersson J, Pangrsic T, Chowdhury HH, Pekny M, Zorec R. 2007. Cytoskeleton and vesicle mobility in astrocytes. *Traffic*. 8(1):12-20.
 - KREFT M, ZOREC R. Particle TR : particle tracking & analysis software : user's guide. Ljubljana: Celica, 2004.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Zastavljene cilje smo v celoti izpolnili. V sklopu projekta smo raziskovali, ali spremenjeno izražanje intermedijarnih filamentov (IF) v različnih fizioloških pogojih vpliva na imunske lastnosti astrocitov. V ta namen smo izmerili parametre mobilnosti mešičkov pozne endosomske poti, ki vsebujejo molekule poglobitnega histokompatibilnega (PHK) razred II. Te se v astrocitih sintetizirajo v prisotnosti IFN gama, po sintezi pa se kopičijo v mešičkih pozne endosomske poti, ki smo jih poimenovali lizosomi in za katere je značilno izražanje lizosomskih transmembranskih beljakovin (LAMP). V prvem delu raziskovalnega projekta smo ugotovili, da molekule PHK razred II 48 ur po aktivaciji sinteze zasedejo približno 40 % predelkov, ki vsebujejo molekule LAMP in 30 % predelkov označenih z dekstrani in sicer ne glede na genotip celic. Skladno z literaturo je bil tudi delež imunsko aktivnih predelkov v kontrolnih celicah, ki jih nismo aktivirali z IFN gama, znotraj posameznega genotipa, značilno nižji (De Keyser in sod., 2003). S pretočno citometrijo smo pokazali, da se molekule PHK razred II izrazijo tudi na površini aktiviranih astrocitov obeh genotipov. Na površini kontrolnih celic obeh genotipov so se po pričakovanjih molekule PHK razred II izrazile le v sledovih. Zaključili smo, da po dodatku IFN gama astrociti pridobijo fenotip antigen predstavitevni celic, in da na sintezo ter transport molekul PHK razred II do imunsko aktivnih predelkov izraženost IF nima vpliva. V drugem delu projekta smo proučevali vpliv IF na mobilnost mešičkov, v katerih se nahajajo molekule PHK razred II, v normalnih in stimuliranih pogojih. Rezultati so pokazali, da sta povprečna pot in maksimalni odklon, ki ju opravijo z dekstrani označeni mešički v 30 sekundah, v astrocitih divjega tipa značilno večja v primerjavi z mešički genetsko spremenjenih astrocitov brez IF (GFAP-/Vim-/Vim-) ne glede na to, ali so bile celice aktivirane z molekulami IFN gama ali ne. V stimuliranih pogojih pa se parametri mobilnosti mešičkov znotraj posameznega genotipa značilno zmanjšajo tako v aktiviranih kot tudi v kontrolnih celicah. Študijo smo zaključili z ugotovitvijo, da prisotnost IF značilno vpliva na mobilnost z

dekstrani označenih predelkov tako v fizioloških kot tudi v patoloških pogojih. Povečano izražanje IF v reaktivnih astrocitih bi lahko bilo povezano s pospešenim transportom molekul PHK razred II na membrano astrocitov in s tem z začetkom vnetnih imunskih odgovorov avtoimunskih bolezni OŽS. Boljše razumevanje imunoregulatornih zank bo lahko pripomoglo k razvoju učinkovitih terapij za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni kot je multipla skleroza.

-De Keyser J, Zeinstra E, Frohman E. Are astrocytes central players in the pathophysiology of multiple sclerosis? Arch Neurol. 2003, 60, 132-136.

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

Ni sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Zliti pozni endosomski predelki in imunostimulatorne lastnosti hibiromov iz dendritičnih in tumorskih celic
		ANG	Fused late endocytic compartments and immunostimulatory capacity of dendritic-tumor cell hybridomas.
	Opis	SLO	Proučevali smo, ali stopnja spontane fuzije lizosomov, ki predstavlja del antigen predstavitvene poti, vpliva na imunsko učinkovitost celičnega cepiva iz hibiromov, ki so sestavljeni iz dendritičnih in tumorskih celic. V ta namen smo fuzirane in kontrolne vzorce dendritičnih in tumorskih celic inkubirali s citotoksičnimi limfociti T. Rezultati so pokazali, da so fuzijski vzorci z večjim deležem zlitih lizosomov močnejše aktivirali citotoksične limfocite T. Zaključili smo, da delež zlitih lizosomov v fuzijskih vzorcih bistveno vpliva na imunsko sposobnost celičnega cepiva.
		ANG	We here investigated whether the level of fused late endocytic compartments, which are part of antigen presenting pathway affects the immunostimulatory capacity of hybridomas obtained by the electrofusion of dendritic and tumor cells. The results showed that cytotoxic T cell responses are enhanced, if a higher percentage of fused late endocytic compartments is present in the cell population of electrofused samples. We concluded that the level of fused lysosomes in electrofused samples significantly affect the immunostimulatory capacity of hybridomas.
	Objavljeno v		Journal of Membrane Biology
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		25624281
2.	Naslov	SLO	Mobilnost mešičkov v astrocitih v rezinah hipokampusa
		ANG	Trafficking of astrocytic vesicles in hippocampal slices
	Opis	SLO	Predstavljeni so rezultati analize parametrov mobilnosti specifično označenih astrocitov v tkivnih rezinah hipokampusa z uporabo dvo-fotonske mikroskopije. Rezultati so pokazali, da se parametri mobilnosti mešičkov iz astrocitov v tkivnih rezinah ne razlikujejo značilno od parametrov mobilnosti mešičkov iz celičnih kultur astrocitov.
		ANG	Astrocytic vesicles were specifically labeled and their mobility was recorded with two-photon microscopy in hippocampal slices. The results showed that the vesicle mobility parameters (velocity, maximal displacement and track length) recorded in astrocytes from tissue slices are similar to those reported previously in cultured astrocytes.
	Objavljeno v		Biochemical and Biophysical Research Communications
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		26269401
3.	Naslov	SLO	Intermediarni filamenti zavirajo od stimulacije odvisno mobilnost endosomov/lizosomov v astrocitih
			Intermediate filaments attenuate stimulation-dependent mobility of

		ANG	endosomes/lysosomes in astrocytes
	Opis	SLO	V članku smo predstavili vpliv intermediarnih filamentov na parametre mobilnosti različnih vrst znotrajceličnih mešičkov. Rezultati so pokazali, da intermediarni filamenti različno vplivajo na mobilnost znotrajceličnih mešičkov, kar se odraža v različnih funkcijah, ki jih imajo astrociti v fizioloških ali v patoloških razmerah.
		ANG	We here investigated whether intermediate filament (IF) proteins upregulation affect the mobility of different types of intracellular vesicles. The results show that IFs differentially affect the mobility of vesicles under normal and in pathologic conditions, which may have distinct functional implications of astrocytes.
	Objavljeno v		Glia
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		27046873
4.	Naslov	SLO	Dinamika mobilnosti mešičkov v astrocitih v fizioloških in patoloških pogojih
		ANG	Physiopathologic dynamics of vesicle traffic in astrocytes
	Opis	SLO	Astrociti so najštevilčnejši celice v možganih in igrajo pomembno vlogo kot regulatorji delovanja nevronov. V članku smo predstavili lastnosti in vpliv fizioloških dejavnikov na mobilnost različnih vrst mešičkov v astrocitih.
		ANG	Astrocytes are the most common type of cell in the brain and play an important role in regulating the function of neurons. In this article we reviewed traffic properties of different types of vesicles in astrocytes and its response to physiological regulation.
	Objavljeno v		Histology and Histopathology
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		27751897
5.	Naslov	SLO	Pridobivanje/inženiring, selekcija in razmnoževanje humanih antigen-specifičnih CD8 + citotoksičnih klonov celic T za adoptivno imunoterapijo
		ANG	Induction, detection, selection, and expansion of clinical-grade human antigen-specific CD8+ cytotoxic T cell clones for adoptive immunotherapy
	Opis	SLO	V članku so predstavljeni zadnji pristopi in tehnike indukcije, detekcije, selekcije, razmnoževanja ter določanja terapevtske učinkovitosti antigen specifičnih citotoksičnih limfocitov T, ki so primerni za uporabo v terapevtske namene.
		ANG	In this article latest approaches and techniques used for in vivo and ex vivo induction, detection, selection, expansion, and determination of therapeutic effectiveness of antigen-specific CTLs, suitable for clinical treatment is reviewed and commented.
	Objavljeno v		Journal of Biomedicine and Biotechnology
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		2805361

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

			Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat
1.	Naslov	SLO	Akreditacija laboratorija po standardih
		ANG	Accreditation of the laboratory SIST EN ISO/IEC 17025:2005
	Opis	SLO	V laboratoriju smo vzpostavili akreditiran sistem kakovosti, v katerem združujemo organizacijo dela, določene postopke dela in potrebne vire za učinkovito izvajanje procesov kalibracije dvokoordinatnega merilnega sistema slike, ki potekajo v okviru programske skupine, upoštevajoč zakonodajne in zahteve mednarodnih standardov ISO/IEC 17025, ISO 15189, ISO 9001. Podeljen je bil certifikat o akreditaciji LK 025 in LK 024 s strani Slovenske akreditacije (SA).
		ANG	Slovenian accreditation acknowledges the accredited body as being competent for performing the following activity: Twodimensional measuring sistem (confocal microscope).
			D.05 Akreditacija laboratorija

	Šifra		
	Objavljeno v		Dokumentirano na spletni strani SA: http://www.sa.gov.si/teksti-1/slo/katalog.htm
	Tipologija		3.25 Druga izvedena dela
	COBISS.SI-ID		0
2.	Naslov	SLO	Zliti pozni endosomski predelki in hibridomi iz dendritičnih in tumorskih celic
		ANG	Fused late endocytic compartments and dendritic-tumor cell hybridomas
	Opis	SLO	Hibridomi, ki jih pripravimo z elektrofuzijo dendritičnih in tumorskih celic, predstavljajo celično cepivo za zdravljenje rakavih obolenj. Predstavili smo novo metodo za določanje deleža hibridomskih celic, ki temelji na fiziološkem procesu, ki je del antigen predstavitvene poti.
		ANG	Hybridomas produced by the electrofusion of dendritic and tumor cells represent a cellular vaccine for treating cancer. Here we represent a new method for the hybridoma cell vaccine evaluation based on the intracellular physiological mechanism of antigen presentation.
	Šifra		B.06 Drugo
	Objavljeno v		International Meeting Mechanism(s) of Exocytosis and 15th Young Neuroscientists Meeting, Ljubljana, Slovenia, 22-25 May 2008. Book of abstracts. Ljubljana: LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, 2008, str. 72.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		24640985
3.	Naslov	SLO	Metoda za določanje deleža in kvalitete hibridomov ter uporaba hibridomov primerne kvalitete
		ANG	Method for determining the ratio and quality of hybridomas as well as the use of hybridomas of suitable quality
	Opis	SLO	Izum se nanaša na metodo za določanje deleža in kvalitete hibridomov s konfokalno mikroskopijo, s katero zaznavamo zeleno in rdeče označene lizosome, ki so del antigen predstavitvene poti starševskih celic.
		ANG	The invention relates to a method employing confocal microscopy for determining the ratio and quality of hybridomas by means of the number of differently labeled lysosomes, usually labeled with green and red fluorescence, where lysosomes are part of antigen presenting pathway of parental cells.
	Šifra		F.33 Patent v Sloveniji
	Objavljeno v		Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 05.05.2008.
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		24784345
4.	Naslov	SLO	Metoda za določanje deleža in kvalitete hibridomov
		ANG	Method for determining the quantity and quality of hybridomas
	Opis	SLO	The invention relates to a method employing confocal microscopy for the assessment of the yield of hybridoma cells by means of the number of differently labelled subcellular organelles.
		ANG	Izum se nanaša na metodo za določanje deleža hibridomov s pomočjo različno označenih znotrajceličnih predelkov z uporabo konfokalne mikroskopije.
	Šifra		F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v		Method for determining the quantity and quality of hybridomas : EP 2 069 782 B1 : appl. no. 07803258.8, date of filing: 05. 09. 2007, date of publication: 29.12.2010.
	Tipologija		2.24 Patent
	COBISS.SI-ID		28062681
5.	Naslov	SLO	Določanje deleža produktov elektrofuzije s konfokalno mikroskopijo
		ANG	Quantification of electrofusion product with confocal microscopy
		SLO	Na konferenci v Avstriji smo predstavili tehnike označevanja znotrajceličnih predelkov s fluorescenčnimi označevalci, posebej s fluorescenčno označenimi

Opis		molekulami dekstranov, ki vstopijo v celico z endocitozo in se po nekajurni inkubaciji lokalizirajo v predelkih pozne endosomske poti.
	ANG	In the conference techniques of labelling of intracellular organelles with fluorescent markers were presented. Specifically, we showed fluorescently labelled dextran molecules that enter the cell through endocytic pathway and after several hours of incubation they localize in late endocytic vesicles.
Šifra	B.06	Drugo
Objavljeno v	Trilateral Symposium of Physiology in honor of Helmut Hinghofer-Szalkay, Graz, Austria, September 18th - 19th 2008 : [Book of Abstracts]. Graz: Institute of physiology, Center for Physiological Medicine, Medical University of Graz, 2008	
Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
COBISS.SI-ID	24821465	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Nevrodegenerativne bolezni kot je multipla skleroza so kronična obolenja osrednjega živčnega sistema, v katera so vpletene reakcije imunskega sistema. Raziskave kažejo, da imajo pri teh vnetnih procesih ključno vlogo celice osrednjega živčnega sistema, tudi astrociti. Terapije, ki se danes izvajajo s ciljem zdravljenja te bolezni zgolj lajšajo bolezenske simptome oziroma upočasnijo napredovanje bolezni. Zato je ključnega pomena razumeti mehanizme predstavljanja antigenov v astrocitih. Raziskave v okviru našega projekta bodo pomembno prispevale k razumevanju mehanizmov vnetnih reakcij, ki vodijo do okvare osrednjega živčnega sistema. Boljše razumevanje celičnih procesov, s katerimi astrociti modulirajo imunski odziv bo omogočilo oblikovanje novih farmacevtskih orodij, ki bodo znatno izboljšala zdravljenje multiple skleroze.

ANG

Neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis, are chronic diseases of the central nervous system in which immune system reactions have been implicated. Recent studies indicate that nervous system resident cells, including astrocytes, play crucial role in inflammation processes. Present therapies are effective to mild the symptoms and possibly slow the disease. Therefore, it is crucial to understand the mechanisms of antigen presentation in astrocytes. The results of this study will importantly contribute to a better understanding of the mechanisms by which inflammatory reactions lead to defects of the central nervous system. A better understanding of the cellular processes by which astrocytes mediate the immune response will allow the design of new pharmacological tools that could improve multiple sclerosis treatment.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Nevrodegenerativne bolezni, kot je denimo multipla skleroza, pomembno vplivajo na kakovost življenja in posledično na življenjski standard posameznika in družbe. Zaradi višjih stroškov zdravljenja bremeni zdravstveno blagajno in zlasti v obdobju gospodarske krize dodatno povečuje javni dolg države. Zato ima učinkovitejše obvladovanje te problematike toliko večji pomen. Ker za to bolezen ni učinkovitega zdravila, je pomembno iskati nove oblike zdravljenja. S tem projektom smo ne le pripomogli k razreševanju te problematike, ampak bomo prispevali tudi k izobraževanju mlajših raziskovalcev.

ANG

Neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis significantly affect the quality of life and consequently the living standards of individual and society. They have an important impact on the standards of living and withdrawal from social activities. Since there is no effective treatment it is crucial to find novel therapeutic or preventive approaches. The present project

will not only contribute to these global efforts, but it also contributes to educate young researchers in fundamental research.

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	
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!

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:

Marko Kreft	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/122

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

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

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

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

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

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

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

Objavljeno v: OBERMAJER, N., 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 Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

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

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

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

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

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

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

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

B7-FB-6C-21-7C-92-D7-28-61-99-DB-E7-1B-3D-0F-17-21-56-6A-DF