

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/145

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-0624
Naslov projekta	SISTEMSKE IMUNSKE BOLEZNI PRI OTROCIJ IN MLADOSTNIKI
Vodja projekta	19258 Tadej Avčin
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.322
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	1620 Psihiatrična klinika Ljubljana
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	Univerzitetni klinični center Ljubljana
	Naslov	Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Raziskovalni projekt smo zastavili na petih področjih:

1. Pediatrični antifosfolipidni sindrom
2. Juvenilna sklerodermija
3. Avtoimunski odziv po cepljenju
4. Mehanizmi imunske tolerance in avtoimunski odziv pri pediatričnih bolnikih zdravljenih s specifično imunoterapijo
5. Vrojene motnje imunskega odziva

Ad 1. V okviru raziskovalnega projekta smo organizirali evropski register z mednarodnim sodelovanjem za pediatrične bolnike z antifosfolipidnim sindromom (Ped-APS register) ter zbrali klinične in laboratorijske podatke o 121 bolnikih s pediatričnim APS. Omenjena raziskava predstavlja največjo kohorto otrok z APS in je podala originalne podatke o klinični prezentaciji, laboratorijskih značilnostih in poteku bolezni pri otrocih z APS. Raziskava je bila objavljena v prestižni pediatrični reviji: Avčin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008; 122: e1100-7.

Objavili smo pregledno analizo podatkov iz evropskega registra otrok rojenih materam z APS in podatkov iz Ped-APS registra. Avčin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 595-600.

V letu 2009 smo objavili analizo podatkov o 133 bolnikih iz Ped-APS registra ter izdelali smernice za nadaljnje aktivnosti v okviru mednarodnega sodelovanja: Avčin T, Cimaz R, Rozman B, The Ped-APS Registry Collaborative Group. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009; 18: 894-9.

Opravili smo analizo otrok z mikrotrombotičnimi/mikroangiopatskimi manifestacijami APS in skupaj z analizo odraslih bolnikov z APS izdelali predlog za klasifikacijo histopatoloških sprememb pri APS: Praprotnik S, Ferluga D, Vizjak A, Hvala A, Avčin T, Rozman B. Microthrombotic/Microangiopathic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 109-25.

Objavili smo prvi opis primera otroka z mikroangiopatskim APS v sklopu atipičnega hemolitično uremičnega sindroma, ki je bil uspešno zdravljen s kombinacijo zdravil: Meglič A, Grosek Š, Benedik-Dolničar M, Avčin T. Atypical haemolytic uremic syndrome complicated by microangiopathic antiphospholipid-associated syndrome. *Lupus* 2008; 17: 842-5.

V okviru evropskega registra neonatalnega APS smo opravili prospektivno multicentrično raziskavo v kateri so trenutno zbrani podatki o 112 otrocih, rojenih materam z APS: Boffa MC, Lachassinne E, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Avčin T, Biasini-Rebaioli C, Le Toumelin P, Aurousseau M, Tincani A. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: a result update. *Lupus* 2009; 18: 900-4.

V sodelovanju s centri iz Brescie in Milana, Italija smo opravili multicentrično raziskavo natančne epitopske specifičnosti anti- β 2GPI protiteles pri 57 otrocih rojenih materam s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi, 33 otrocih z atopijskim dermatitisom in pri 64 bolnikih z APS. Raziskava je pokazala, da so pri otrocih rojenih materam s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi in pri otrocih z atopijskim dermatitisom prisotna anti- β 2GPI protitelesa, ki so usmerjena proti domeni 4/5, medtem ko so pri bolnikih z APS večinoma prisotna anti- β 2GPI z usmerjenostjo proti domeni I. Omenjena razlika v epitopski specifičnosti anti- β 2GPI lahko deloma pojasni različno patogenetsko vlogo teh protiteles. Raziskava je bila objavljena v prestižni reviji s področja revmatologije. Andreoli L, Nalli C, Motta M, Norman GL, Shums Z, Encabo S, Binder WL, Nuzzo M, Frassi M, Lojcono A, Avčin T, Meroni PL, Tincani A. Anti- β 2glycoprotein I IgG antibodies from one-year-old children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: could it be the reason for their "innocent" profile? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 380-3.

V okviru Euro aPL Foruma smo sodelovali v multicentrični prospektivni raziskavi, v kateri smo opravili validacijo laboratorijskih meril za obstetrični APS: Boffa MC, Boinot C, De Carolis S, Rovere-Querini P, Aurousseau MH, Allegri F, Nicaise-Roland P, Barra A, Botta A, Ambrožič A, Avčin T, Tincani A. Laboratory criteria of the obstetrical antiphospholipid syndrome. Data from a multicentric prospective European women cohort. *Thromb Haemost* 2009; 102: 25-8.

Napisali smo poglavje o pediatričnem APS za temeljni učbenik iz pediatrične revmatologije, ki je osnovno učno gradivo za subspecializacijo iz pediatrične revmatologije. V poglavju so natančno predstavljeni klasifikacija, epidemiologija, etiopatogeneza, genetika, klinične manifestacije, diagnoza in diferencialna diagnoza, laboratorijske preiskave, slikovne preiskave, zdravljenje in prognoza pri otrocih z APS. Avčin T, O'Neil K. Antiphospholipid syndrome. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*, 6th edition. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 344-360.

S področja pediatričnega APS smo napisali dve poglavji za učbenika o sistemskih avtoimunskih boleznih, ki sta bila izdana pri ugledni mednarodni založbi Elsevier. Poglavji pregledno predstavljata epidemiologijo, klinične značilnosti, patogenezo in zdravljenje pri otrocih z APS. Avčin T, Cimaz R. Pediatric antiphospholipid syndrome. In: Cimaz R, Lehman T, editors. *Pediatrics in systemic autoimmune diseases. Handbook of systemic autoimmune diseases*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 169-180. Avčin T, Cimaz R. Pediatric antiphospholipid syndrome. In: Cervera R, Khamashta MA, Reverter JC, editors. *Antiphospholipid syndrome in systemic autoimmune diseases. Handbook of systemic autoimmune diseases*. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 125-138.

Ad 2. Opravili smo retrospektivno kohortno študijo dolgotrajnega izhoda bolezni pri 14 bolnikih s težko obliko juvenilne lokalizirane skleroderrije zdravljenih na Pediatrični kliniki v Ljubljani. V raziskavi smo ugotovili uspešnost sistema zdravljenja z metotreksatom pri 86% bolnikov in le pri 43% bolnikov zdravljenih z antibiotiki in kratkotrajno terapijo s sistemskimi steroidi. Rezultate raziskave smo predstavili na Evropskem revmatološkem kongresu 2009 v Kopenhavnu, Danska ter rezultate objavili v obliki povzetka: Avčin T, Vesel T, Toplak N, Dragoš V. Long term outcome of 14 patients with severe form of juvenile localized scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2009, 68 (Suppl 3): 717. Na osnovi rezultatov naše retrospektivne raziskave smo na srečanju Juvenile Scleroderma Working Group

PReS, ki je bilo organizirano v sklopu letnega ameriškega revmatološkega kongresa 2009 v Philadelphii, ZDA, predstavili protokol za propektivno kohortno raziskavo glede uspešnosti zdravljenja in dolgoročnega poteka bolezni pri otrocih z juvenilno lokalizirano sklerodermijo, ki je še vedno v teku.

Ad 3. Opravili smo originalno raziskavo o varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi pri 92 zdravih preiskovancih. V raziskavi smo potrdili varnost cepljenja proti gripi, ki ni povzročilo statistično značilnega porasta deleža preiskovancev s pozitivnimi avtoprotitelesi. Rezultati raziskave so bili objavljeni v obliki originalnega članka v prestižni reviji s področja avtoimunskih bolezni: Toplak N, Kveder T, Trampuš-Bakija A, Šubelj V, Čučnik S, Avčin T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 134-8.

Na osnovi naše originalne raziskave o varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi smo opravili obsežno pregledno analizo avtoimunskih zapletov povezanih z okužbo ali cepljenjem proti gripi: Toplak N, Avčin T. Influenza and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 619-26.

Opravili smo celovito pregledno analizo avtoimunskih odzivov in avtoimunskih bolezni v povezavi s cepljenjem pri domnevno zdravih posameznikih. V originalnem članku smo predstavili tudi analizo patogenetskih mehanizmov s tvorbo avtoprotiteles po cepljenju pri živalih in ljudeh: Toplak N, Avčin T. Vaccination of healthy subjects and autoantibodies: from mice through dogs to humans. *Lupus* 2009; 18: 1186-91.

Ad 4. V okviru raziskovalnega projekta smo opravili prospektivno raziskavo pomena in vloge bazofilnega aktivacijskega testa pri otrocih, ki so imeli v preteklosti hudo alergijsko reakcijo po piku čebele. Preliminarna analiza pri 12 otrocih je pokazala, da je lahko vrednost bazofilnega aktivacijskega testa dober napovedni dejavnik za možne zaplete med zdravljenjem s specifično imunoterapijo. Rezultati preliminarne raziskave so bili predstavljeni na evropskem alergološkem kongresu EAACI 2008 v Barceloni in objavljeni v obliki povzetka: Žitnik SE, Glavnik V, Avčin T, et al. High sensitivity of basophils predict side effect in bee venom immunotherapy in children. *Allergy* 2008, 63 (Suppl 88): 642.

Prospektivno raziskavo smo na začetku leta 2011 zaključili in skupno vključili 31 otrok, ki so imeli v preteklosti hudo alergijsko reakcijo po piku čebele. Končna analiza je potrdila klinični pomen bazofilnega aktivacijskega testa kot napovednega dejavnika za neželene reakcije med zdravljenjem s specifično imunoterapijo. Rezultati raziskave so zbrani v originalnem članku, ki je pripravljen za objavo v strokovni recenzirani reviji s področja alergologije.

Ad 5. Vzpostavili smo nacionalni register otrok s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi v Sloveniji. V januarju 2011 je bilo v register skupno vključenih 140 bolnikov s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi. Rezultati iz registra so bili objavljeni v obliki originalnega članka v reviji s področja pediatrije: Koren A, Markelj G, Avčin T. National Slovenian registry of primary immunodeficiencies. *Slov Pediatr* 2008; 15: 93-6.

V sodelovanju z mednarodnimi pediatričnimi imunološkimi centri smo opravili obsežno analizo vseh znanih mutacij pri X-vezani kronični granulomatozni bolezni. Z omenjeno analizo smo odkrili 296 novih mutacij pri bolnikih s kronično granulomatozno boleznijo, ki so bile natančno opisane, dodane v genetsko bazo HGMD in objavljene v obliki originalnega članka. Roos D, Kuhns DB, Maddalena A, Roesler J, Lopez JA, Ariga T, Avčin T, de Boer M, Bustamante J, Condino-Neto A, Di Matteo G, He J, Hill HR, Holland SM, Kannengiesser C, Köker MY, Kondratenko I, van Leeuwen K, Malech HL, Marodi L, Nuno H, Stasia MJ, Ventura AM, Witwer CT, Wolach B, Gallin JL. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis* 2010; 45: 246-65.

V okviru raziskovalnega projekta smo prospektivno zbrali klinične in laboratorijske podatke ter genetske vzorce pri 38 otrocih s kronično granulomatozno boleznijo v okviru mednarodnega sodelovanja s pediatričnimi imunološkimi centri iz centralne in JV Evrope. Pri bolnikih smo odkrili 8 novih mutacij v genu CYBB, ki do sedaj še niso bile opisane. Rezultati raziskave so bili predstavljeni na evropskem kongresu bolezni primarnih imunskih pomanjkljivosti ESID 2010 v Istanbulu in objavljeni v obliki povzetka: Markelj G, Debeljak M, Pašić S, et al. Epidemiological, clinical and molecular characteristics of 38 East-central European patients with chronic granulomatous disease. Abstract Book XIVth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID), 2010.

Opravili smo prvo analizo prevalence in genetskih značilnosti pri bolnikih z avtoinflamatornimi boleznimi iz 14. držav vzhodne in centralne Evrope. Skupaj smo odkrili 11 bolnikov z genetsko potrjeno familiarno mediteransko vročico, 14 s pomanjkanjem mevalonat kinaze, 11 s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s pomanjkanjem receptorja za TNF in 4 bolnike s sindromom CINCA. Izsledke raziskave smo objavili v obliki originalnega članka v mednarodni recenzirani reviji. Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, Sedivá A, Pašić S, Čížnar P, Wolska-Kuśnierz B, Harjaček M, Stefan M, Ruperto N, Gattorno M, Avčin T, Eastern/Central European autoinflammatory collaborating group for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Eurofever Project. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. *Pediatr Rheumatol* 2010; 8: 29.

V sodelovanju z mednarodnimi pediatričnimi imunološkimi centri smo opravili raziskavo o citokinskih signalnih poteh, ki so vključene v diferenciacijo in ekspanzijo limfocitov T, ki izločajo IL-17. V raziskavi smo ugotovili, da mutacije v signalnih poteh STAT3 ter v signalnih poteh IL-12 ovirajo normalen razvoj limfocitov T, ki izločajo IL-17. Raziskava je bila objavljena v prestižni reviji s področja medicine: de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med*. 2008; 205: 1543-50.

Opravili smo kohortno raziskavo o genetskih in demografskih značilnostih bolnikov z X-vezano agamaglobulinemijo v vzhodni in centralni Evropi. Raziskava je bila objavljena v prestižni reviji s področja imunologije. Tóth B, Volokha A, Mihas A, Avčin T, et al. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe: a cohort study. *Mol Immunol* 2009; 46: 2140-6.

V okviru mednarodnega sodelovanja v vzhodni in centralni Evropi smo opravili kohortno raziskavo o genetskih in demografskih značilnostih pri 87 bolnikih z

Wiskott-Aldrichovim sindromom. Raziskava je bila objavljena v prestižni reviji s področja imunologije. Gulácsy V, Freiburger T, Shcherbina A, Pac M, Chernyshova L, Avčin T, Kondratenko I, Kostyuchenko L, Prokofjeva T, Pasic S, Bernatowska E, Kutukculer N, Rascon J, Iagaru N, Mazza C, Tóth B, Erdős M, van der Burg M, Maródi L; the J Project Study Group. Genetic characteristics of eighty-seven patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. Mol Immunol 2011; 48: 788-92.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V sklopu raziskovalnega projekta smo realizirali zastavljene raziskovalne cilje:

Ad 1. Vzpostavili in koordinirali smo evropski register z mednarodnim sodelovanjem za pediatrične bolnike z APS, objavili klinične in laboratorijske podatke iz največje kohortne raziskave do sedaj ter pripravili smernice za nadaljnje aktivnosti, predvsem v smislu zgodnjega odkrivanja bolnikov z večjim tveganjem za težji potek bolezni in zgodnje zdravljenje zapletov. Patogenost transplacentalno prenesenih aPL smo preučevali v okviru projekta neonatalnega APS. Prav tako smo v okviru predvidenega načrta sodelovali v prospektivnih mednarodnih raziskavah v okviru Euro aPL Foruma. Rezultate raziskovalnega projekta smo predstavili na več mednarodnih kongresih, objavili v 8. člankih v SCI revijah ter napisali tri poglavja v knjigah izdanih pri mednarodni založbi Elsevier.

Ad 2. Zbrali smo klinične in laboratorijske podatke ter opravili retrospektivno analizo rezultatov, ki smo jo predstavili na evropskem revmatološkem kongresu in objavili v obliki povzetka v SCI reviji. Pripravili in predstavili smo protokol za propektivno kohortno raziskavo o uspešnosti zdravljenja in dolgoročnega poteka bolezni pri otrocih z juvenilno lokalizirano sklerodermijo, ki poteka v okviru Juvenile Scleroderma Working Group PReS.

Ad 3. Opravili smo originalno prospektivno raziskavo o varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi pri 92 zdravih preiskovancih ter pregledno analizo avtoimunskih odzivov in avtoimunskih bolezni v povezavi s cepljenjem. Rezultate raziskovalnega projekta smo predstavili na več mednarodnih kongresih in objavili v 3. člankih v SCI revijah. Zaključili smo raziskavo varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi pri otrocih s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi na imunosupresijskih zdravlilih. Rezultati raziskave so zbrani v originalnem članku, ki je pripravljen za objavo v mednarodni recenzirani reviji.

Ad 4. V okviru raziskovalnega projekta smo opravili prospektivno raziskavo pomena in vloge bazofilnega aktivacijskega testa pri otrocih, ki so imeli v preteklosti hudo alergijsko reakcijo po piku čebele. Rezultate smo predstavili na mednarodnih kongresih, objavili v obliki povzetka in zaključili pripravo članka za objavo v mednarodni recenzirani reviji.

Ad 5. Vzpostavili smo mrežo pediatričnih imunoloških centrov v vzhodni in centralni Evropi. V okviru mednarodnega sodelovanja smo zbrali podatke o kliničnih in genetskih značilnostih bolnikov s kronično granulomatozno boleznijo ter opisali nove mutacije v genu CYBB, ki smo jih odkrili pri bolnikih iz vzhodne in centralne Evrope. Poleg bolnikov s kronično granulomatozno boleznijo smo opravili multicentrične raziskave tudi pri bolnikih z avtoiflamatornimi boleznimi, X-vezano agamaglobulinemijo in Wiskott-Aldrich sindromom. V tem sklopu raziskovalnega projekta smo objavili 5. originalnih člankov v mednarodnih recenziranih revijah in 1. originalni članek v domači recenzirani reviji.

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

Ni bilo sprememb predvidenega programa raziskovalnega projekta ali sestave projektne skupine.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Pediatrični antifosfolipidni sindrom: klinične in imunološke značilnosti pri 121 bolnikih vključenih v mednarodni register.
		<i>ANG</i> Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry.
	Opis	<i>SLO</i> Mednarodni register pediatričnih bolnikov z antifosfolipidnim sindromom (Ped-APS register) predstavlja največjo objavljeno kohorto otrok z APS. V članku smo objavili originalne podatke o klinični prezentaciji, laboratorijskih značilnostih in poteku bolezni pri 121 otrocih z APS. Poleg tega smo ugotovili in izpostavili nekaj pomembnih razlik v klinični prezentaciji v primerjavi z APS pri odraslih bolnikih.
		<i>ANG</i> The international registry of pediatric patients with antiphospholipid syndrome (Ped-APS Registry) represents the largest collection of pediatric patients with APS reported to date. The article provides original information on clinical presentation, laboratory features, and outcomes in 121 patients with pediatric APS. In addition, we identified and emphasized some important differences in clinical presentation when compared with APS in adult patients.
	Objavljeno v Avčin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. <i>Pediatrics</i> 2008; 122: e1100-7. JCR IF (2007): 4.473	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID 25008345	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Avtoimunski odziv po cepljenju proti gripi pri 92 domnevno zdravih odraslih osebah.
		<i>ANG</i> Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults.
	Opis	<i>SLO</i> V prospektivni kohortni raziskavi smo spremljali avtoimunski odziv po cepljenju proti gripi pri 92 zdravih preiskovanih. V raziskavi smo potrdili varnost cepljenja proti gripi, ki ni povzročilo statistično značilnega porasta deleža preiskovancev s pozitivnimi avtoprotitelesi. V raziskavi smo ugotovili, da je cepljenje proti gripi pri 15% preiskovancev povzročilo prehod ali perzistenten porast vrednosti različnih avtoprotiteles.
		<i>ANG</i> This prospective cohort study evaluated autoimmune responses following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. Our study demonstrated that influenza vaccination in general did not alter the percentage of healthy adults with positive autoantibodies. However, transiently or persistently increased levels of different autoantibodies was demonstrated in up to 15% of apparently healthy adults after the influenza vaccination.
	Objavljeno v Toplak N, Kveder T, Trampuš-Bakija A, Šubelj V, Čučnik S, Avčin T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. <i>Autoimmun Rev</i> 2008; 8: 134-8. JCR IF (2007): 3.862	
	Tipologija 1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID 25204953	
3.	Naslov	<i>SLO</i> Pediatrični antifosfolipidni sindrom: analiza otrok vključenih v mednarodni register.
		<i>ANG</i> Pediatric antiphospholipid syndrome: analysis of children included in an international registry.
	Mednarodni register pediatričnih bolnikov z antifosfolipidnim sindromom	

	Opis	SLO	(Ped-APS register) predstavlja največjo objavljeno kohorto otrok z APS. V članku predstavljamo klinične in laboratorijske podatke ter dolgoročni uspeh zdravljenja pri 133 otrocih s trombozo povzročeno z antifosfolipidnimi protitelesi. Podatki o bolnikih so bili zbrani iz 14 držav. V članku predstavljamo tudi smernice za nadaljnje raziskovalne projekte v okviru Ped-APS registra.
		ANG	The international registry of pediatric patients with antiphospholipid syndrome (Ped-APS Registry) represents the largest collection of pediatric patients with APS reported to date. The article provides follow-up clinical, laboratory and therapeutic data of 133 children with antiphospholipid antibodies-related thrombosis from 14 countries. The article presents also the priority projects for future research of the Ped-APS Registry.
	Objavljeno v		Avčin T, Cimaz R, Rozman B, The Ped-APS Registry Collaborative Group. The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. <i>Lupus</i> 2009; 18: 894-9, JCR IF (2008): 2.24
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		25794265
4.	Naslov	SLO	Gripa in avtoimunost
		ANG	Influenza and autoimmunity
	Opis	SLO	V članku smo opravili obsežno analizo avtoimunskih bolezni, ki se lahko pojavijo po okužbi z virusom influence ali cepljenjem proti gripi. Prav tako smo opravili analizo imunskega odziva po okužbi z virusom influence in možne patogenetske mehanizme za razvoj avtoimunskega odziva ali avtoimunskih bolezni.
		ANG	In this article we performed a comprehensive review on autoimmune diseases following influenza infection and vaccination. We also analysed immunity of influenza infection in connection to pathogenesis of autoimmune response and autoimmune diseases.
	Objavljeno v		Toplak N, Avčin T. Influenza and autoimmunity. <i>Ann NY Acad Sci</i> 2009; 1173: 619-26, JCR IF (2008): 2.30
	Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		26794457
5.	Naslov	SLO	Periodični vročinski sindromi v vzhodnih in centralno evropskih državah: rezultati pediatrične multicentrične raziskave.
		ANG	Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey.
	Opis	SLO	Opravili smo prvo analizo prevalence in genetskih značilnosti pri bolnikih z avtoinflamatornimi boleznimi iz 35. centrov iz 14. držav vzhodne in centralne Evrope. Skupaj smo odkrili 11 bolnikov z genetsko potrjeno familiarno mediteransko vročico, 14 s pomanjkanjem mevalonat kinaze, 11 s periodičnim vročinskim sindromom povezanim s pomanjkanjem receptorja za TNF in 4 bolnike s sindromom CINCA. V okviru raziskave smo odkrili še večje število bolnikov s sumom na avtoinflamatorno bolezen, ki niso imeli opravljenih genetske analize.
		ANG	We performed the first analysis of the prevalence of diagnosed and suspected autoinflammatory diseases from 35 pediatric centers in 14 Eastern and Central European countries. All together we identified 11 patients with genetically confirmed familial Mediterranean fever (FMF), 14 with mevalonate-kinase deficiency (MKD), 11 with tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) and 4 with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome (CINCA). Significantly higher numbers were reported for suspected cases which were not genetically tested.
	Objavljeno v		Toplak N, Dolezalová P, Constantin T, et al. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey. <i>Pediatr Rheumatol</i> 2010; 8: 29.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		28184793

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Pediatrični antifosfolipidni sindrom.
		ANG	Pediatric antiphospholipid syndrome.
	Opis	SLO	Z namenom boljše opredelitve kliničnih in laboratorijskih značilnosti APS pri otrocih smo vzpostavili mednarodni register za pediatrične bolnike z APS (Ped-APS register). Ped-APS register predstavlja največjo kohorto otrok z APS objavljeno do sedaj in je omogočil originalne podatke o kliničnih in laboratorijskih značilnostih ter vpogled v dolgoročni potek bolezni pri otrocih z APS. V poglavju v knjigi izdani leta 2008 pri mednarodni založbi smo pregledno predstavili naše klinične izkušnje in izpostavili nova spoznanja na področju neonatalnega in pediatričnega APS.
		ANG	In order to better define the clinical and laboratory characteristics of antiphospholipid syndrome in childhood an international Ped-APS Registry was established. The Ped-APS Registry represents the largest collection of pediatric patients with this syndrome reported to date and provides information on the clinical and immunologic features as well as insight into the long-term outcome of pediatric APS. In an international book chapter published in 2008, we reviewed our clinical experiences and highlighted new advances in the field of neonatal and pediatric APS.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov	
	Objavljeno v	Avčin T, Cimaz R. Pediatric antiphospholipid syndrome. In: Cimaz R, Lehman T, editors. Pediatrics in systemic autoimmune diseases. Handbook of systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 169-180.	
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
COBISS.SI-ID		24121561	
2.	Naslov	SLO	Nacionalni register bolnikov s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi v Sloveniji.
		ANG	National Slovenian registry of primary immunodeficiencies.
	Opis	SLO	Z namenom ugotoviti pogostnost primarnih imunskih pomanjkljivosti (PIP) v Sloveniji smo vzpostavili nacionalni register bolnikov s PIP. V register smo vključili vse bolnike s PIP, ki so bili diagnosticirani na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Skupaj smo v register vključili 96 bolnikov s kliničnimi in laboratorijskimi znaki težke PIP, ki so bili diagnosticirani v času od 1977 do 2007. Pričakujemo, da bo nacionalni register bolnikov s PIP prispeval k boljšemu poznavanju teh bolezni v Sloveniji ter omogočil nadaljnje raziskave na tem področju medicine.
		ANG	To assess frequency of primary immunodeficiencies (PID) in Slovenia, we established the Slovenian Registry of Patients with PID (SLO-PID Registry). At present, the SLO-PID Registry includes patients diagnosed and treated at the University Children's Hospital in Ljubljana which is the only tertiary care center for patients with PID in Slovenia. We identified 96 patients with clinical and laboratory features of severe PID diagnosed from 1977 to 2007. We believe that the SLO-PID Registry will enhance knowledge of these diseases in Slovenia and promote future research in this area of medicine.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov	
	Objavljeno v	Koren A, Markelj G, Avčin T. National Slovenian registry of primary immunodeficiencies. Slov Pediatr 2008; 15: 93-6.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID		24524505	
3.	Naslov	SLO	Periodični vročinski sindromi in ostale avtoinflamatorne bolezni
		ANG	Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases
	Opis	SLO	V letu 2009 smo organizirali mednarodno srečanje s področja periodičnih vročinskih sindromov in ostalih avtoinflamatornih bolezni z namenom boljšega poznavanja teh vrojenih motenj imunskega odziva v državah vzhodne in centralne Evrope. Mednarodno srečanje smo organizirali oktobra 2009 v Ljubljani v sodelovanju s Pediatric Rheumatology European Society in J Project initiative of the European Society for Primary Immunodeficiencies. Srečanja se je udeležilo 121 udeležencev iz 22 držav.
			We organized an international meeting on periodic fever syndromes and

		ANG	other autoimmune diseases with the purpose to improve the knowledge on these inherited immune deficiencies in the region of Eastern and Central Europe. The meeting was organized in October 2009 in Ljubljana in collaboration with the Pediatric Rheumatology European Society and J Project initiative of the European Society for Primary Immunodeficiencies. The meeting was attended by 121 participants from 22 countries.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		Mednarodno znanstveno srečanje
	Tipologija		3.15 Prispevek na konferenci brez natisa
	COBISS.SI-ID		0
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Šifra		
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Vabljeni predavanja na mednarodnih srečanjih:

- Avčin T. 7th Indian National Conference of Pediatric Rheumatology. November 7-8, 2009, Nagpur, India. Session title: Systemic lupus erythematosus. Talk title: Antiphospholipid syndrome in children
- Avčin T. Annual European Congress of Rheumatology. June 10-13, 2009, Copenhagen, Denmark. Session title: "Management of paediatric rheumatology" explained. Talk title: Autoantibodies: what can we use them for, when to measure them, when not to, how to use them as follow-up parameters.
- Avčin T. Raising the profile of systemic sclerosis. 3rd International SSc Forum. February 27 - March 1, 2009, Basel, Switzerland. Talk title: SSc in paediatric population - paediatric SSc case discussion.
- Avčin T. XXXIII. Republičko svetovanje o dečjim reumatskim bolestim. May 21, 2010, Belgrade, Serbia. Session title: Izazovi u pedijatrijskoj reumatologiji. Talk title: Antifosfolipidni sindrom u dečjem uzrastu.
- Avčin T. X. Pedijatrijska ljetna škola. June 4, 2010, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. Session title: Pedijatrijska reumatologija. Talk title: Lečenje juvenilnog idiopatskog artritisa s biološkim lekovima.
- Avčin T. XXVIII Brazilian Congress of Rheumatology. September 18-22, 2010, Porto Alegre, Brazil. Session title: Topics em SAF. Talk title: Pediatric antiphospholipid syndrome.
- Avčin T. XXVIII Brazilian Congress of Rheumatology. September 18-22, 2010, Porto Alegre, Brazil. Session title: Encontro de Reumatologia Pediátrica da SBR. Talk title: Current management of juvenile localized scleroderma.
- Avčin T. 3. Hamburg Symposium on juvenile Scleroderma. December 11, 2010, Hamburg, Germany. Session title: Update on new developments. Talk title: What is the current approach to treat juvenile localized scleroderma?

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Raziskovalni projekt je bil usmerjen v obravnavo sistemskih imunskih bolezni, ki so ene izmed najpogostejših kroničnih bolezni pri pediatrični populaciji. Raziskave so bile klinično usmerjene z namenom:

- razvoja boljših diagnostičnih možnosti za zgodnjo prepoznavo bolnikov z različnimi sistemskimi imunskimi boleznimi
- prepoznavo bolnikov s sistemskimi imunskimi boleznimi, ki imajo dolgoročno slabši izhod bolezni in vpliv različnih terapevtskih intervencij na dolgoročni potek

Raziskovalni projekt je omogočil zbiranje podatkov iz velike kohorte pediatričnih bolnikov z antifosfolipidnim sindromom. Objavili smo originalne podatke o klinični prezentaciji, laboratorijskih značilnostih in dolgoročnem poteku bolezni pri otrocih z antifosfolipidnim sindromom. Poleg tega smo ugotovili in izpostavili nekaj pomembnih razlik v primerjavi z antifosfolipidnim sindromom pri odraslih bolnikih.

V veliki propektivni kohortni raziskavi smo preučevali avtoimunski odziv po cepljenju proti gripi pri zdravih osebah, s katero smo potrdili, da cepljenje proti gripi ne povzroči statistično značilnega porasta deleža preiskovancev s pozitivnimi avtoprotitelesi in da novo sintetizirana avtoprotitelesa po cepljenju proti gripi nimajo pomembne klinične vloge.

V okviru mreže pediatričnih imunoloških centrov v vzhodni in centralni Evropi smo zbrali podatke o kliničnih in genetskih značilnostih bolnikov z redkimi primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi vključno s kronično granulomatozno boleznijo, avtoinflamatornimi boleznimi, X-vezano agamaglobulinemijo in Wiskott-Aldrich sindromom.

ANG

Our research project was focused on systemic immune-mediated diseases which are one of the most common chronic disorders in pediatric population. Our studies were clinically focused with two main objectives:

- development of better diagnostic ability for early identification of patients with different systemic immune-mediated diseases
- recognition of patients with systemic-immune mediated disease that have worse long-term outcome and impact of treatment on the long-term outcome

The research project provided data from a large cohort of pediatric patients with antiphospholipid syndrome. We reported original information on clinical presentation, laboratory features, and outcomes of pediatric APS. In addition, we identified some important differences when compared with antiphospholipid syndrome in adult patients.

In a large prospective cohort study evaluating autoimmune responses following annual influenza vaccination we demonstrated that influenza vaccination did not increase the percentage of positive autoantibodies in the general healthy adult population and that newly synthesized autoantibodies after the influenza vaccination had no apparent clinical significance. Within a network of pediatric immunology centers in eastern and central European countries we performed analyses of clinical and genetic features in large cohorts of patients with rare primary immunodeficiency diseases including chronic granulomatous disease, autoinflammatory diseases, X-linked agammaglobulinemia and Wiskott-Aldrich syndrome.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Raziskovalni projekt je bil klinično usmerjen z namenom izboljšanja zdravstvenega varstva vključno z razvojem novih kliničnih in laboratorijskih diagnostičnih protokolov pri otrocih s sistemskimi imunskimi boleznimi. Odkrili smo nove klinične, laboratorijske in genetske značilnosti pri otrocih s sistemskimi imunskimi boleznimi, ki bodo prispevale k izboljšanju klinične obravnave in bodo vplivale na dolgoročni izhod bolezni pri teh bolnikih. Rezultate našega raziskovalnega projekta smo predstavili na številnih mednarodnih srečanjih in objavili v 16. člankih v recenziranih revijah in 3. poglavjih v knjigah.

ANG

The research proposal was clinically focused and was aimed to improvement of health care including development of new clinical and laboratory diagnostic protocols in children with systemic immune-mediated diseases. We identified new clinical, laboratory and genetic features in children with systemic immune-mediated diseases that will contribute to the improved clinical care and will have impact on the long-term outcome of these patients. The results of our research project were presented at several international meetings and published in 16 articles

in peer-reviewed journals and 3 book chapters.
--

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	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
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	Dosežen

	Uporaba rezultatov	V celoti
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	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
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/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		Univerzitetni klinični center Ljubljana		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:			25.627,00	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:			25,00	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja				Šifra
		1.	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		F.21
		2.	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		F.22
		3.	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom		F.18
		4.	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		F.02
		5.	Vodenje/koordiniranje mednarodnih projektov		D.01
	Komentar				
Ocena		Sofinanciranje raziskovalnega projekta s strani UKC Ljubljana je omogočilo izpeljavo projekta v predvidenem obsegu.			
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:

Tadej Avčin	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

18.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/145

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

C8-11-A8-EC-A7-B2-22-48-3C-5C-45-E4-6B-95-28-3D-67-FE-75-87