

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/132



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2290
Naslov projekta	Tkivni modeli endokrinih bolezni
Vodja projekta	12266 Marjan Slak Rupnik
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	2334 UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.07 Metabolne in hormonske motnje
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Predlagani raziskovalni projekt je imel cilj podrobneje pojasniti molekularno osnovo sladkorne bolezni tipa 2. S kombinacijo elektro- in optofiziologije smo merili sekretorno kompetenco, električno aktivnost in presnovo celic beta v tkivnih rezinah normalnih miši in miši, ki razvijejo sladkorno bolezen zaradi izbitja gena p39. Z uporabo transgenih in diabetičnih živali smo potrdili hipotezo, da je sladkorna bolezen tipa 2 lahko tudi posledica neposredne okvare

eksocitoznega aparata.

ANG

We proposed a research project to define novel details of molecular basis of type 2 diabetes mellitus. We measured secretory competence, electrical activity and metabolism in beta-cells in tissue slices by combination of electro- and optophysiology in whole pancreas slices of control and p39 KO mice to test dysfunction in the secretory machinery in animal models of T2D and compensatory processes due to specific genetic manipulations.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Raziskovalni projekt se je osredotočil na fiziološke meritve v tkivnih rezinah endokrinega tkiva trebušne slinavke, pa tudi drugih endokrinih tkiv v glodalskih modelih presnovnih bolezni, predvsem sladkorne bolezni. Projekt je bil smiselno umeščen v raziskovalni program P3-0310, ki se izvaja na Inštitutu za fiziologijo Medicinske Fakultete Univerze v Mariboru.

Naš cilj je razložiti sladkorno bolezen pri človeku, vendar so iz znanih razlogov mnogi ključni poskusi na človeku neizvedljivi. Zato smo uporabili glodalce kot raziskovalni model. Delo na projektu je v celoti potekalo na izoliranih organih. Vsi poskusi so bili izpeljani v skladu z lokalnimi in mednarodnimi pravilniki o uporabi izoliranih živalskih tkiv v raziskovalne namene. Eden od razlogov za vpeljavo tkivnih rezin je bilo znižanje števila uporabljenih živali pri raziskovalnem delu.

Modelni organizmi so bile transgene živali, ki so imele odstranjen gen, ki kodira protein p39, ki je protein, ki aktivira proteinsko kinazo Cdk5. V preliminarnih poskusih naših sodelavcev na Karolinska inštitutu v Stockholmu je bilo napreč pokazano, da imajo te miši resne zaplete pri izločanju inzulina in s tem povezane motnje v presnovi. Delovna hipoteza je bila, da okvara v delovanju protein-kinaze Cdk5 zaradi odsotnosti najpomembnejše aktivatorske molekule p39 ali pa mutacij v eni od tarčnih beljakovin te kinaze, Munc-18-1, povzroči spremembo vzdražnosti celic beta in spremembo v količini izločenega hormona inzulina iz teh celic. Del te študije, ki se nanaša na mutacije v proteinu Munc18-1 je bil objavljen v mednarodni reviji Journal of Biological Chemistry (dejavnik vpliva 4.77). Pri analizi podatkov smo opazili, da je bil fiziološki opis vzorca sekretorne aktivnosti neoptimalen, zato smo to dopolnili in izsledke podrobnejšega opisa vzorca objavili v štirih znanstvenih člankih v mednarodnih revijah s pomembnim dejavnikom vpliva: PLOS Computational Biology (5,2), PLOS One (4,1), Cell Calcium (3,8) in Physiology Research (1,6).

Preverili smo nabor ionskih kanalov in regulatornih proteinov, ki uravnavajo električno in sekretorno aktivnost celic beta. Uporabili smo vrsto izvirnih poskusnih pristopov, pri čemer je potrebno izpostaviti metodo fluorescenčne označitve celotnega pankreatičnega otočka s fluorescenčnimi označevalci za meritve znotrajcelične koncentracije prostega kalcija. Slednje delo je bilo objavljeno v reviji PLOS One.

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

Ocenjujemo, da so bili zastavljeni raziskovalni cilji v celoti realizirani.

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

Do sprememb programa raziskovalnega projekta ni prišlo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	512264760	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Funkcionalna povezava v Langerhansovem otočku v tkivni rezini mišje trebušne slinavke
		ANG	Functional connectivity in islets of Langerhans from mouse pancreas tissue slices
			Predlagamo mrežno predstavitev električno sklopljenih celic beta v

	Opis	SLO	Langerhansovem otočku. Beta celice so funkcionalno sklopljene na osnovi korelacij med kalcijevo dinamiko v posameznih celicah, kar smo izmerili z uporabo slikanja kalcija z konfokalnim mikroskopom na preparatu svežih tkivnih rezin miši. Prikazani rezultati pomembno pojasnjujejo obstoječe znanje o fiziologiji celic beta in pojasnjujejo funkcionalno organizacijo celic beta v sincicij, katere topologija ni trivialna, kot smo domnevali do sedaj.	
		ANG	We propose a network representation of electrically coupled beta cells in islets of Langerhans. Beta cells are functionally connected on the basis of correlations between calcium dynamics of individual cells, obtained by means of confocal laser-scanning calcium imaging in islets from acute mouse pancreas tissue slices. Presented results provide support for the existing knowledge of beta cell physiology from a network perspective and shed important new light on the functional organization of beta cell syncytia whose structural topology is probably not as trivial as believed so far.	
	Objavljeno v		Public Library of Science; PLoS computational biology; 2013; Vol. 9, iss. 2; str. e100292312-1-e1002923-12; Impact Factor: 5.215;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.796; A'': 1; A': 1; WoS: CO, MC; Avtorji / Authors: Stožer Andraž, Gosak Marko, Dolenšek Jurij, Perc Matjaž, Marhl Marko, Rupnik Marjan, Korošak Dean	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID		512254008	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Z glukozo stimulirana dinamika kalcija v Langerhansovih otočkih svežih rezin mišje trebušne slinavke	
		ANG	Glucose-stimulated calcium dynamics in Islets of Langerhans in acute mouse pancreas tissue slices	
	Opis	SLO	V endokrinih celicah otočkov trebušne slinavke kalcijevi ioni sklapljajo stimulacijo s sekrecijo hormona inzulina. Od pričetkov moderne fluorimetrije so številne in vitro študije na primarnih izoliranih mišjih otočkih pokazale učinke različnih sekretagogov na koncentracijo kalcija v citosolu. Naši poskusi ponovljivo kažejo, da so stabilne in hitre oscilacije na platoju primarna oblika spreminjanja znotrajceličnega kalcija in da so kalcijevi valovi mehanicistični substrat za sinhronizacijo med oscilacijami. Neposredno smo pokazali, da visoka amplituda spremembe znotrajceličnega kalcija ne zadošča za sinhronizacijo in da je za to potrebna metabolna aktivacija.	
		ANG	In endocrine cells within islets of Langerhans calcium ions couple cell stimulation to hormone secretion. Since the advent of modern fluorimetry, numerous in vitro studies employing primarily isolated mouse islets have investigated the effects of various secretagogues on cytoplasmic calcium, predominantly in insulin-secreting beta cells. Our experiments reproducibly showed stable fast calcium oscillations on a sustained plateau rather than slow oscillations as the predominant type of response in acute tissue slices, and that calcium waves are the mechanistic substrate for synchronization of oscillations. We also found indirect evidence that even a large amplitude calcium signal was not sufficient and that metabolic activation was necessary to ensure cell synchronization upon stimulation with glucose.	
	Objavljeno v		Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, iss. 1; str. 1-13; Impact Factor: 4.092;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Stožer Andraž, Dolenšek Jurij, Rupnik Marjan	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID		66514689	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	cAMP poveča občutljivost eksocitoze na Ca2+ preko protein-kinaze A v celicah beta trebušne slinavke miši	

		ANG	cAMP increases the sensitivity of exocytosis to Ca2+ primarily through protein kinase A in mouse pancreatic beta cells
Opis		SLO	Avtorji opisujejo, da specifična aktivacija protein-kinaze A spremeni občutljivost proteinov vpletenih v proces eksocitoze na kalcij. Prispevek izvirno pojasni vlogo hormonov, npr. GLP-1, ki povečajo znotrajcelično koncentracijo cAMP, s čimer se značilno poveča sekrecija inzulina pri dani koncentraciji glukoze.
		ANG	Authors describe that specific activation of PKA changes the sensitivity of the exocytotic machinery to calcium. The paper originally describes the role of hormones. e.g. GLP-1, which increase intracellular cAMP levels, thus significantly enhancing insulin release at a give glucose concentration.
Objavljeno v		Churchill Livingstone; Cell calcium; 2011; Vol. 49, issue 2; str. 89-99; Impact Factor: 3.766;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.733; WoS: DR; Avtorji / Authors: Skelin Maša, Rupnik Marjan	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	512148536	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Proteina Munc18-1 and Munc18-2 različno modilirata kalcijevo občutljivost in kinetiko eksocitoze inzulina v celicah beta
		ANG	Munc18-1 and Munc18-2 proteins modulate β-cell Ca2+ sensitivity and kinetics of insulin exocytosis differently
Opis		SLO	Avtorji opisujejo, da čeprav je Munc18-1 ključni SM-protein pri določanju kalcijevega pragu za proženje sekretorne aktivnosti v stimulirani celici beta, tudi protein Munc18-2 lahko poveča občutljivost na kalcij in tako sproži fuzijo sekretorno kompetentnih granul pri nižji koncentraciji kalcija v celici. Oba proteina imata različno podcelično porazdelitev in drugače vplivata na eksocitozo hormona inzulina.
		ANG	Authors describe that even though Munc18-1 emerges as the key SM-protein determining the Ca2+ threshold for triggering secretory activity in a stimulated beta-cell, Munc18-2 has the ability to increase Ca2+ sensitivity and thus mediates the release of fusion-competent granules requiring a lower cytoplasmic-free Ca2+ concentration. Hence, Munc18-1 and Munc18-2 display distinct subcellular compartmentalization and can coordinate the insulin exocytotic process differently as a consequence of the actual [Ca2+] i.
Objavljeno v		American Society of Biological Chemists.; The Journal of biological chemistry; 2011; Vol. 286, no. 32; str. 28026-28040; Impact Factor: 4.773;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Mandic SA, Skelin Maša, Johansson JU, Rupnik Marjan, Berggren Per-Olof, Bark C.	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	63941377	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Znotrajcelični serotonin preko serotoninilacije modulira sekrecijo iz pankreatičnih celic beta.
		ANG	Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic β-cells by protein serotonylation
Opis		SLO	Avtorji opisujejo nov mehanizem preko katerega lahko hormon serotonin vpliva na sekrecijo inzulina iz celic beta trebušne slinavke. Nekatere beljakovine, ki so ključne pri procesu eksocitoze se kovalentno povežejo s serotoninom in tako predčasno vstopijo v proces proteinske razgradnje.
		ANG	Authors describe a novel mechanism through which serotonin influences insulin release from pancreatic beta cells. Some key proteins in the process of exocytosis of insulin become covalently bound to serotonin and prematurely enter the protein degradation pathway.

Objavljeno v	Public Library of Science; PLoS biology; 2009; Vol. 7, iss. 10; str. [1-10], e1000229; Impact Factor: 12.916; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.031; A': 1; A'': 1; WoS: CQ, CU; Avtorji / Authors: Paulmann Nils, Grohmann Maik, Voigt Jörg-Peter, Bert Bettina, Vowinkel Jakob, Bader Michael, Skelin Maša, Jevšek Marko, Fink Heidrun, Rupnik Marjan, Walther Diego J.
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	18639624	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Donorske endotelijske celice v revaskularizaciji otočka	
		ANG Donor islet endothelial cells in pancreatic islet revascularization	
	Opis	SLO Nov pristop k presajanju tkiva, ki avtonomno izloča hormon inzulin s poudarkom na viru endotelijskih celic za revaskularizacijo.	
		ANG Novel approach to transplantation of insulin producing tissue with the emphasis on the source of endothelial cells for revascularisation.	
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Objavljeno v	American Diabetes Association; Diabetes; 2011; Vol. 60, no. 10; str. 2571-2577; Impact Factor: 8.286; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.294; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Nyqvist Daniel, Speier Stephan, Rodriguez-Diaz Rayner, Molano R. Damaris, Lipovšek Delakorda Saška, Rupnik Marjan, Dicker Andrea, Ilegems Erwin, Zahr-Akrawi Elsie, Molina Judith, Lopez-Cabeza Maite, Villate Susana, Abdulreda Midhat, Ricordi Camillo, Caicedo Alejandro, Pileggi Antonello, Berggren Per-Olof	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	62051585	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Fiziologija glodalčjih celic beta v rezinah trebušne slinavke	
		ANG The physiology of rodent beta-cells in pancreas slices	
	Opis	SLO Vabljen predavatelj na konferenci Meje fiziologije, Copenhagen, Danska.	
		ANG Invited lecture on Frontiers in physiology conference, Copenhagen, Denmark.	
	Šifra	B.04 Vabljen predavatelj	
	Objavljeno v	Blackwell Publishing; Acta physiologica; 2009; 195; str. 123-138; Impact Factor: 2.810; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.148; WoS: UM; Avtorji / Authors: Rupnik Marjan	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	28902617	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Fiziologija glodalčjih celic beta v rezinah trebušne slinavke	
		ANG The physiology of rodent beta-cells in pancreas slices	
	Opis	SLO Vabljen predavatelj na mednarodni konferenci ter organizacija simpozija na tej konferenci.	
		ANG Invited lecture at the international conference and organization of the symposium.	
	Šifra	B.04 Vabljen predavatelj	
		LN-MCP, Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta; FEPS 2009;	

4.	Objavljeno v		2009; Str. 80; Avtorji / Authors: Rupnik Marjan
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Ustanovitev raziskovalnega centra za dvofotonsko mikroskopijo
		ANG	Foundation of the research center for tw-photon microscopy
	Opis	SLO	V okviru paketov 13 in 14 smo kupili in na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru namestili najsodobnejši svetlobni mikroskop z dvo- in večfotonskim vzbujanjem.
		ANG	In the framework of P13 and P14 tenders we purchased and installed at the Medical faculty University of Maribor, state-of-the-art light microscope with two- and multi-photon excitation.
	Šifra		D.02 Ustanovitev raziskovalnega centra, laboratorija, študija, društva
	Objavljeno v		dnevno časopisje, TV in RTV prispevki, Naša bolnišnica
	Tipologija		2.19 Radijska ali televizijska oddaja

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Tkivne rezine so bile zaradi svoje kompleksnosti doslej le redko uporabljene za preučevanje endokrine funkcije. Pred nedavnim je naša skupina razvila novo tehniko za preučevanje endokrine funkcije trebušne slinavke, organa, ki je pomemben pri uravnavanju glukoze v krvi in katerega nepravilno delovanje je kritično pri mnogih boleznih, npr. sladkorni bolezn. Naš pristop je prvi, ki omogoča, da izmerimo spremembe znotrajceličnega kalcija, izločanje insulina in električno aktivnosti beta-celic v intaktnem tkivu na ravni posamezne celice in kjer lahko ionske kanale in metabolno aktivnost preučujemo hkrati s sekretorno kompetenco. Uporaba genetsko spremenjenih živali in živali, ki so razvile bolezen zaradi načrtovanega parjenja daje ključne podatke o defektih, ki povzročijo endokrino bolezen, kot npr. sladkorno bolezen tipa 2 in nam pomaga razviti nove metode zdravljenja in diagnostike. Hkrati projekt pomeni prenos znanja in vrhunske tehnologije iz laboratorija v Nemčiji v Slovenijo, vključno s številnimi pomembnimi in že vzpostavljenimi mednarodnimi sodelovanji.

ANG

The tissue slice preparation was due to its complexity rarely used tool to study endocrine function. We have recently established a novel preparation to study the endocrine function in pancreas, its endocrine part being vital for the control of the blood nutrients and its dysfunction being critical in severe diseases, like diabetes mellitus. Our preparation is the first, where the cytosolic calcium concentration, hormone (e.g. insulin) release and electrical activity can be checked in the intact tissue environment with a single cell resolution and where important cellular characteristics, like ion channels and metabolic activity can be assessed together with the secretory competence. We used genetically modified animals and animals which develop sickness due to planned inbreeding to obtain key information of the defects causing an endocrine disease, like diabetes mellitus and develop new methods of treatment and diagnostics. In addition, the project has been instrumental in transfer of knowledge and state-of-the-art technology from Germany to Slovenia including a number of existing important international collaborations.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Endokrine motnje, kot npr. sladkorna bolezen tipa 2 so v razvitem svetu zelo razširjene in tukaj Republika Slovenija ni izjema. Glede na epidemične razsežnosti bolezni in trenutni način diagnostike in zdravljenja predstavlja vedno bolj resno grožnjo za javni zdravstveni sistem. Alternativna in stroškovno učinkovitejša diagnostika in terapija endokrinih motenj, vključno s sladkorno boleznijo tipa 2, bo značilno doprinesla k razbremenitvi javnega zdravstvenega sistema.

ANG

Endocrine disorders, like diabetes mellitus, are widely spread in the developed world, where the Republic of Slovenia is no exception. Due to epidemic dimensions of the disease and the way how it is diagnosed and treated at the moment it presents a serious threat for the public health system. Alternative and cost effective diagnosis and therapy of endocrine disease, like diabetes mellitus will be of significant advantage to unburden the public health system.

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

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☐ 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

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
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

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

		3.		
		4.		
		5.		
	Komentar			
	Ocena			

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

MEDICINSKE VEDE
 Področje: 3.01 Temeljna medicina
 Dosežek 1: Visokoločljive meritve kalcija v glukozno stimuliranih intaktnih otočkih trebušne slinavke, Vir: Stožer A, Dolenšek J, Rupnik MS (2013) Glucose-Stimulated Calcium Dynamics in Islets of Langerhans in Acute Mouse Pancreas Tissue Slices. PLoS ONE 8(1): e54638.
 doi:10.1371/journal.pone.0054638
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0054638>

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

..

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska
fakulteta

Marjan Slak Rupnik

ŽIG

Kraj in datum: Maribor 12.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/132

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

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

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

[Nazaj](#)

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

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

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

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

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

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

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

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

¹² Rubrike izpolnite / 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](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

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

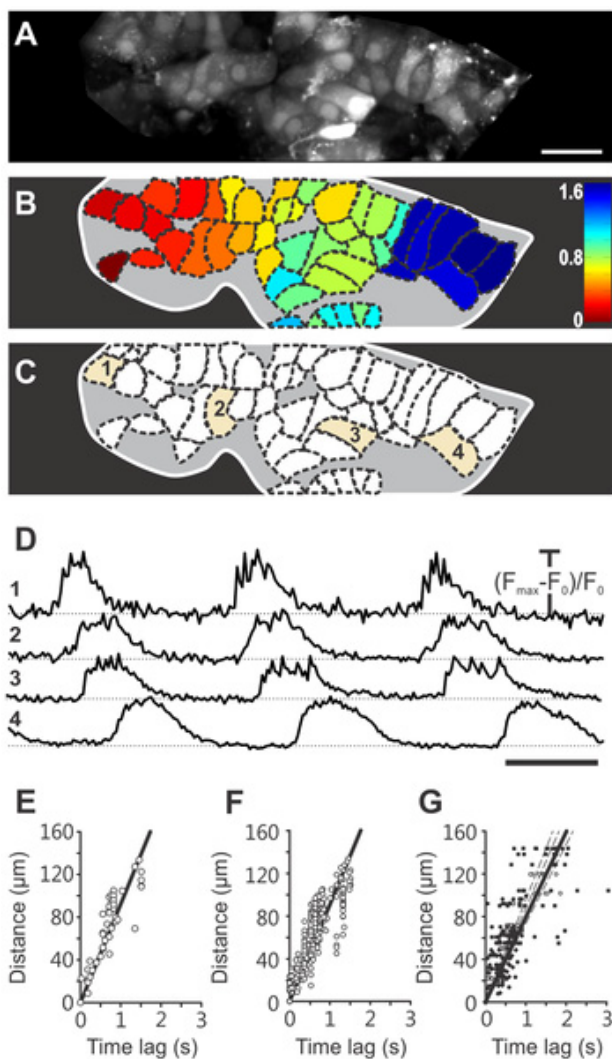
04-AC-24-B5-BA-BA-84-4B-75-6D-30-E9-50-37-D2-D4-27-7F-4D-A8

MEDICINSKE VEDE

Področje: 3.01 Temeljna medicina

Dosežek 1: Visokoločljive meritve kalcija v glukozno stimuliranih intaktnih otočkih trebušne slinavke, Vir: Stožer A, Dolenšek J, Rupnik MS (2013) Glucose-Stimulated Calcium Dynamics in Islets of Langerhans in Acute Mouse Pancreas Tissue Slices. PLoS ONE 8(1): e54638. doi:10.1371/journal.pone.0054638

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0054638>



V endokrinih celicah otočkov trebušne slinavke kalcijevi ioni sklapljajo stimulacijo s sekrecijo hormona inzulina. Od pričetkov moderne fluorimetrije so številne *in vitro* študije na primarnih izoliranih mišjih otočkih pokazale učinke različnih sekretagogov na koncentracijo kalcija v citosolu. Naši poskusi ponovljivo kažejo, da so stabilne in hitre oscilacije na platoju primarna oblika spreminjanja znotrajceličnega kalcija in da so kalcijevi valovi mehanicistični substrat za sinhronizacijo med oscilacijami. Neposredno smo pokazali, da visoka amplituda spremembe znotrajceličnega kalcija ne zadošča za sinhronizacijo in da je za to potrebna metabolna aktivacija.

In endocrine cells within islets of Langerhans calcium ions couple cell stimulation to hormone secretion. Since the advent of modern fluorimetry, numerous *in vitro* studies employing primarily isolated mouse islets have investigated the effects of various secretagogues on cytoplasmic calcium, predominantly in insulin-secreting beta cells. Our experiments reproducibly showed stable fast calcium oscillations on a sustained plateau rather than slow oscillations as the predominant type of response in acute tissue slices, and that calcium waves are the mechanistic substrate for synchronization of oscillations. We also found indirect evidence that even a large amplitude calcium signal was not sufficient and that metabolic activation was necessary to ensure cell synchronization upon stimulation with glucose.