

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/27



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0108
Naslov programa	Diferenciacija urotelijskih celic
Vodja programa	11654 Rok Romih
Obseg raziskovalnih ur	14450
Cenovni razred	B
Trajanje programa	01.2009 - 12.2013
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Normalna diferenciacija urotelija sečnega mehurja vzpostavi krvno-urinsko pregrado, ki jo tvorijo specializirana apikalna plazmalema in medcelični stiki površinskih urotelijskih celic. Apikalna plazmalema vsebuje številne urotelijske plake, ki jih gradijo specifično urejeni integralni transmembranski proteini uroplakini. Medcelični stiki prispevajo k pregradi z zagotavljanjem stabilnih povezav med celicami. Poškodbe urotelija in razvoj tumorjev spremenijo potek diferenciacije urotelijskih celic, kar vodi tudi do porušitve krvno-urinske pregrade. Namen raziskovalnega programa so bile študije dinamike biosinteze, vezikularnih transportov in razgradnje apikalne plazmaleme ter regulacije vzpostavljanja medceličnih povezav med normalno diferenciacijo urotelijskih celic, med obnovo po poškodbah in med razvojem tumorjev.

Raziskovalni cilji so bili:

1. Analiza oblikovanja in sortiranja urotelijskih plakov med Golgijevim aparatom in apikalno plazmalemo ter preučevanje vloge Golgijevega aparata in vezikularnih transportov v nastanku tumorjev sečnega mehurja.
Analiza poteka in regulacije endocitoze v normalnem uroteliju, v uroteliju med obnovo in v urotelijskih celičnih kulturah.

Selektivna internalizacija nanodelcev v urotelijske celice.

Pojasniti vlogo avtofagije pri regulaciji kroženja urotelijskih plakov.

Ugotoviti prostorsko in časovno dinamiko preoblikovanja citoskeleta med diferenciacijo urotelijskih celic in vpliv tega preoblikovanja na vezikularne Transporte.

Preučiti mehanizem vzpostavljanje medceličnih povezav in vpliv holesterola na stabilnost dezmosomov.

Detekcija in lokalizacija specifičnih membranskih receptorjev in kanalčkov, ki v uroteliju omogočajo sprejemanje signalov iz okolice.

Podati kompleksen model obnove urotelija.

Priprava urotelijskih nadomestkov in vitro.

ANG

Normal differentiation of the urinary bladder urothelium establishes blood-urine permeability barrier, which depends on unique apical plasma membrane and cell junctions of superficial urothelial cells. The apical plasma membrane consists of urothelial plaques, which contain highly ordered transmembrane proteins, uroplakins. Cell junctions provide mechanical stability of urothelium, which is important for barrier maintenance. Urothelial damages or carcinogenesis may alter the differentiation pathway, which is reflected in barrier disruption. Research was focused on vesicular transports in biosynthetic and degradation pathway of the apical plasma membrane and on regulation of cell-cell contacts during normal differentiation, during regeneration and during carcinogenesis.

The aims of the programme were:

1. Analysees of urothelial plaque formation and transport between Golgi apparatus and the plasma membrane and studies of the role of Golgi apparatus and vesicular traffic in urinary bladder tumour formation.

Analyses of endocytosis in normal urothelium, in urothelium during regeneration and in urothelial cell cultures.

Selective internalization of nanoparticles into urothelial cells.

To elucidate the role of autophagy in urothelial plaque turn-over.

To depict spatial and temporal dynamics of cytoskeletal rearrangements during urothelial differentiation and their influence on vesicular traffic.

To investigate the formation of cell junctions and the influence of cholesterol concentration on desmosomal stability.

Detection and localization of membrane receptors and channels involved in the formation of urothelial sensory web.

To present an integral model of urothelial regeneration.

Preparation of urothelial transplants in vitro.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu²

SLO

Raziskave na področju celične biologije sesalčjega urotelija so pomembne iz več vidikov. Urotelij predstavlja model epitelijske diferenciacije, kjer ključno vlogo igrajo sinteza, urejanje in usmerjeni vezikularni transporti membran. Diferenciacija zagotovi najtesnejšo epitelijsko pregrado v telesu. Spremenjena pot diferenciacije urotelija je vzrok nastanka tumorjev sečnega mehurja. Urotelijske celice so tudi mesto vstopa bakterij, kar vodi v ponavljajoče infekcije sečil.

Hipoteza:

Preurejanje membranskih razdelkov biosintetske in razgradne poti ter citoskeleta zagotavlja diferenciacijo urotelijskih celic, ki se kaže v prisotnosti urotelijskih plakov in vzpostavitvi medceličnih povezav. Med obnovo se spremeni dinamika, med kancerogenezo pa potek teh procesov.

Opis raziskovanja

Uporabljali in razvijali smo mikroskopske, biokemijske in funkcionalne metode proučevanja urotelija. Vpeljali smo nove postopke imunooznačevanja, tridimenzionalne rekonstrukcije celičnih struktur, opazovanja živih celic, kvantitativne analize slik in genskega inženirstva. Raziskave diferenciacije urotelijskih celic smo opravili na živalskih modelih, razvili pa smo tudi postopke za gojenje urotelijskih celic, ki tvorijo urotelijske plake in vitro. Diferenciacijo urotelija med obnovo smo analizirali v modelih intravezikalne aplikacije disperzije hitozana, indukcije karcinogeneze z BBN (N-butil-N-(4-hidroksibutil)nitrozamin) in in vitro. V študije smo vključili tudi vzorce urotelijskih tumorjev pri ljudeh.

Ključne ugotovitve

Cilj 1: Zorenje membran med Golgijevim aparatom in plazmalemo

Med diferenciacijo urotelijskih celic preide Golgijev aparat iz osnovne v fragmentirano obliko, kar sovпада z reorganizacijo citoskeleta (Cilj 5). V značilnih post-Golgijevih predelih se urotelijski plaki oblikujejo postopoma, končni rezultat pa so zreli fuziformni vezikli. Raztezanje sečnega mehurja, Rab27b in MAL omogočijo njihovo zlivanje z apikalno plazmalemo.

Cilj 2: Endocitoza

Intenzivnost endocitoze iz apikalne plazmaleme se med diferenciacijo površinskih celic zmanjša, kar pripomore k učinkovitosti krvno-urinske pregrade. Znižanje nivoja endocitoze gre na račun povečane količine rigidnih urotelijskih plakov v apikalni plazmalemi, umika aktinskih filamentov iz področij pod apikalno plazmalemo in odsotnosti večine, za endocitozo pomembnih proteinov (klatrina in kaveolina) pod apikalno plazmalemo.

Cilj 3: Selektivna internalizacija nanodelcev iz svetline sečnega mehurja

Različni nanodelci vstopajo iz svetline sečnega mehurja v površinske urotelijske celice. Endocitoza je intenzivnejša v manj diferenciranih celicah (Cilj 2), ki so prisotne v nekaterih predelih urotelijskih tumorjev. Nanodelce, vezane na lektin jakalin, se lahko specifično usmeri v površinske celice neoplastno spremenjenega urotelija.

Cilj 4: Avtofagija

Prvi smo dokazali prisotnost avtofagije v uroteliju in dokazali, da so v avtofagno pot vključeni urotelijski plaki.

Cilj 5: Organizacija citoskeleta

Med diferenciacijo urotelijskih celic se aktinski filament umaknejo iz področja pod apikalno plazmalemo, citokeratin 20 pa se uredi v značilno omrežje pod apikalno plazmalemo. Takšna preurejanja regulirajo vezikularne Transporte (Cilji 1, 2, 3) in nastajanje medceličnih povezav (Cilj 6).

Cilj 6: Medcelični stiki

Na dinamiko nastanka dezmosomov in na njihovo stabilnost vpliva koncentracija holesterol v plazmalemi. Za iniciacijo nastanka stikov med tumorskimi urotelijskimi

celicami so odgovorne membranske nanocevice.

Cilj 7: Senzorna vloga urotelija

Adenozinski receptor A1 je prisoten v apikalni plazmalemi površinskih urotelijskih celic in v citoplazmi nekaterih vmesnih celic. Neselektivni kationski kanalček (TRPM8) je prisoten po celotnem normalnem uroteliju. V tumorjih urotelija (pTa in pT1) ne prihaja do sprememb v izražanju ali lokalizaciji teh dveh proteinov.

Cilj 8: Obnova urotelija

Poškodba inducira spremembe v poteku in intenziteti vezikularnih transportov (Cilji 1, 2, 3) ter preurejanja citoskeleta in medceličnih stikov (Cilji 5, 6). Aplikacija hitozana vodi v reverzibilno obnovo, BBN pa sproži kancerogenezo, med katero urotelijska diferenciacija poteka po alternativni poti.

Cilj 9: Priprava urotelijskih nadomestkov in vitro

Razvili smo postopke, ki omogočajo gojenje različno diferenciranih urotelijske celic in vitro. Kot uporaben nosilec se je pokazala amnijska membrana, na katero se urotelijske celice uspešno pritrdijo in jo dobro epitelizirajo.

Uporaba rezultatov

Rezultati dela na programu prinašajo nova spoznanja na področju celične biologije. Študij diferenciacije urotelijskih celic prispeva k razumevanju procesov sinteze membran, vezikularnih transportov, vloge citoskeleta in formiranja medceličnih povezav tudi v drugih vrstah polariziranih celic.

Razumevanje sprememb na celičnem nivoju prispeva k boljši diagnostiki in izboljšanem zdravljenju bolezni sečil.

Raziskave selektivne internalizacije nanodelcev iz svetline sečnega mehurja kažejo na možnost uporabe v klinični urologiji. Prav tako se kaže potencialna uporabnost hitozana pri odstranjevanju inficiranih urotelijskih celic.

Pomemben napredek smo dosegli tudi na področju tkivnega inženirstva urotelijskih nadomestkov, ki bi omogočali uspešnejše zdravljenje številnih uroloških motenj. Gre za postopek priprave visoko diferenciranega urotelija na vezivnem tkivu intaktne humane amnijske membrane kot tkivnem nosilcu.

Sodelovanje s tujimi partnerji

Raziskave vezikularnih transportov so potekale v sodelovanju z Univerzo v New Yorku, ZDA (prof. Tung-Tien Sun), Medicinsko univerzo na Dunaju, Avstrija (prof. Margit Pavelka) in Konzorcijem Mario Negri Sud, Italija (dr. Alexander A. Mironov). Zorenje urotelijskih plakov je bilo analizirano v sodelovanju z Univerzo v Münstru, Nemčija (prof. Horst Robenek). Vzpostavljjanje medceličnih stikov je bilo analizirano v sodelovanju z Aachensko univerzo, Nemčija (prof. Rudolf Leube).

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev²

SLO

Realizacija raziskovalne hipoteze

Raziskovalno hipotezo smo potrdili. Pokazali smo, kako preurejanje membranskih razdelkov biosintetske (Golgijev aparat, post-Golgijski predelki in fuziformni vezikli) in razgradne poti (endosomi, avtofagne vakuole in lizosomi) ter citoskeleta (aktinski filament in citokeratini) in medceličnih povezav (desmosomi) vzpostavi končno diferenciacijo urotelijskih celic. Le-ta se kaže v oblikovanju urotelijskih plakov, zgrajenih iz 16-nm intramembranskih uroplakinskih partiklov, in vzpostavitvi od koncentracije holesterola odvisnih medceličnih povezav, ki skupaj tvorijo krvno-urinsko pregrado. Med reverzibilno obnovo urotelija, ki sledi prekinitvi krvno-urinske bariere, pride do hitre proliferacije celic in s tem nastanka hiperplastnega urotelija, v katerem poteka intenzivno kroženje membran. Spremembe med kancerogenezo pa vodijo v ireverzibilne spremembe membranskih razdelkov, kjer je nastanek urotelijskih plakov preprečen, in s tem tudi onemogočena popolna funkcionalnost

krvno-urinske bariere.

Realizacija programa dela

Program dela je bil v celoti realiziran. Doseženi rezultati so večinoma celo presegli zastavljene cilje. Uspešnost realizacije se kaže v objavi 62 izvirnih znanstvenih člankov, 13 preglednih znanstvenih člankov, 103 objavljenih prispevkov na konferencah, 8 poglavjih v monografskih publikacijah in 2 znanstveni monografiji. Program dela je bil realiziran tudi zaradi razvoja novih metodoloških pristopov, od katerih izpostavljam:

Kriometode v elektronski mikroskopiji

Tridimenzionalna rekonstrukcija struktur na nivoju svetlobne in elektronske mikroskopije

Korelativna mikroskopija

Izdelava uroplakinskih konstruktov

Uporaba hitozana za selektivno odstranjevanje urotelijskih celic

Gojenje visoko diferenciranih urotelijskih celic in vitro

Realizacija zastavljenih ciljev

Raziskovalni program je imel zastavljenih 9 specifičnih ciljev. Z razdelitvijo dela med raziskovalce programske skupine in ob tesnem sodelovanju z domačimi in tujimi partnerji smo uspeli realizirati vse zastavljene cilje.

Cilj 1: Postavili smo novo paradigmo zorenja plazmaleme med Golgijevim aparatom in apikalno celično površino v uroteliju.

Cilj 2: Pojasnili smo vlogo endocitoze in njene intenzivnosti v visoko in delno diferenciranih urotelijskih celicah.

Cilj 3: Odkrili smo kandidatne molekule, ki omogočajo selektivno tarčenje transformiranih urotelijskih celic.

Cilj 4: V uroteliju smo dokazali prisotnost avtofagosomov, ki prispevajo k homeostazi urotelijskih plakov.

Cilj 5: Ugotovili smo prostorsko in dinamično zaporedje reorganizacije citoskeleta med diferenciacijo urotelijskih celic.

Cilj 6: Proučili smo vpliv pomanjkanja holesterola na vzpostavljjanje medceličnih stikov in s tem na vzpostavitev krvno-urinske pregrade.

Cilj 7: Ugotovili smo prisotnost in lokalizacijo nekaterih membranskih receptorjev in kanalčkov, ki opravljajo senzorno vlogo v normalnem uroteliju in uroteliju bolnikov.

Cilj 8: Raziskave so privedle do kompleksnega opisa ključnih dogodkov med obnovo urotelija po poškodbi.

Cilj 9: Razvili smo postopek gojenja urotelijskih celic na amnijski membrani.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine⁴

Program raziskovalnega programa se ni spreminjal.

Raziskovalca Maksimiljan Sterle in Kristijan Jezernik sta zapustila program zaradi upokojitve.

V program je bila vključena Marinka Jeriha kot tehnik.

V program je sta bili vključeni mladi raziskovalki Tanja Višnjar in Urška Dragin.

V letu 2012 je bila v program vključena raziskovalka Sara Prijič.

V letu 2013 je bila v program vključena raziskovalka Tanja Višnjar.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	30654169	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Primerjalna študija funkcionalne in strukturne obnove urotelija po poškodbi s hitozanom
		ANG	Correlative study of functional and structural regeneration of urothelium after chitosan-induced injury

Opis	SLO	Visoka transepitelijska upornost, ki jo zagotavljajo visoko diferencirane površinske celice, je temeljna značilnost normalnega urotelija. Poškodba urotelija povzroči hiter obnovitveni odgovor. V delu smo razvili ex vivo model za študij strukturne in funkcionalne obnove urotelija. Po poškodbi, ki jo izzove hitozan, in se odrazi na bistvenem padcu transepitelijske upornosti, se funkcionalna prepreka prepustnosti vzpostavi prej kot pa dokončna diferenciacija površinskih celic. Prvi se med obnovo vzpostavijo tesni stiki, šele ob koncu obnove pa se oblikuje značilna apikalna površina površinskih urotelijskih celic.	
	ANG	High transepithelial electrical resistance (TEER) demonstrates a functional permeability barrier of the normal urothelium, which is maintained by a layer of highly differentiated superficial cells. When the barrier is challenged, a quick regeneration is induced. We used side-by-side diffusion chambers as an ex vivo system to determine the time course of functional and structural urothelial regeneration after chitosan-induced injury. The exposure of the urothelium to chitosan caused a 60 % decrease in TEER, the exposure of undifferentiated urothelial cells to the luminal surface and leaky tight junctions. During the regeneration period (350 min), TEER recovered to control values after approximately 200 min, while structural regeneration continued until 350 min after injury. The tight junctions are the earliest and predominant component of the barrier to appear, while complete barrier regeneration is achieved by delayed superficial cell terminal differentiation. The barrier function and the structure of untreated urothelium were unaffected in side-by-side diffusion chambers for at least 6 h. The urinary bladder tissue excised from an animal thus retains the ability to maintain and restore the transepithelial barrier and cellular ultrastructure for a sufficient period to allow for studies of regeneration in ex vivo conditions.	
	Objavljeno v	Springer; Histochemistry and cell biology; 2013; Vol. 140, iss. 5; str. 521-531; Impact Factor: 2.613;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.82; A'': 1;A': 1; WoS: DR, RA; Avtorji / Authors: Erman Andreja, Kerec Kos Mojca, Žakelj Simon, Resnik Nataša, Romih Rok, Veranič Peter	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	29338585	Vir: COBISS.SI
Opis	Naslov	SLO	Hiperplazija kot mehanizem za hitro celjenje poškodb urotelija in vzdrževanje visoke transepitelijske upornosti
		ANG	Hyperplasia as a mechanism for rapid resealing urothelial injuries and maintaining high transepithelial resistance
		SLO	Za normalno delovanje organizma je pomembno, da so poškodbe urotelijske krvno-urinske pregrade hitro popravljene. Vzpostavili smo in vitro model normoplastnega in hiperplastnega urotelija. Hiperplastni urotelij ima, kljub slabšemu izražanju proteinov medceličnih stikov in diferenciacijsko odvisnih proteinov, višjo transepitelijsko upornost kot normoplastni urotelij. V hiperplastnem urotelju površinske celice ne dosežejo terminalne diferenciacije. To kaže, da je število plasti pomembno z krvno-urinsko bariero. Pokazali smo, da nastanek hiperplastnega urotelija omogoči hitro povrnitev visoke transepitelijske upornosti in s tem permeabilnostne bariere za prehodno obdobje, dokler se v urotelijskih celicah ne dokonča diferenciacija. Študija postavlja tudi temelje za nadaljnje proučevanje razvoja in delovanja krvno-urinske bariere.
			When the urothelial barrier, i.e., the blood-urine barrier, is injured, rapid resealing of the injury is crucial for the normal functioning of the organism.In order to investigate the mechanisms required for rapid resealing of the barrier, we established in vitro models of hyperplastic and normoplastic urothelia. We found that hyperplastic urothelia achieve

			significantly higher transepithelial resistance (TER) than normoplastic urothelia. However, the expression of cell junctional (claudin-8, occludin, E-cadherin) and differentiation-related proteins (cytokeratin 20 and uroplakins) is weaker in hyperplastic urothelia. Further investigation of celldifferentiation status at the ultrastructural level confirmed that superficial urothelial cells (UCs) in hyperplastic urothelial models achieve alower differentiation stage than superficial UCs in normoplastic urothelial models. With the establishment of such in vitro models and the aid of TER measurements, flow cytometry, molecular and ultrastructural analysis, we here provide unequivocal evidence that the specific cell-cycle distribution and, consequently, the number of cell layers have a significant influence on the barrier function of urothelia. We demonstrate the importance of hyperplasia for the rapid restoration of the urothelial barrier and the maintenance of high TER until the UCs reach a highly differentiated stage and restoration of the urothelial barrier after injury is complete. The information that this approach provides is unique and we expect that further exploitation of hyperplastic and normoplastic urothelial models in future studies may advance our understanding of blood-urine barrier development and functionality.
	Objavljeno v		Springer; Histochemistry and cell biology; 2012; Vol. 137, no. 2; str. 177-186; Impact Factor: 2.613;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.82; A'': 1;A': 1; WoS: DR, RA; Avtorji / Authors: Višnjar Tanja, Kocbek Petra, Erdani-Kreft Mateja
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	3. COBISS ID		29577177 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Izražanje in lokalizacija štirih uroplakinov v preneoplastnih spremembah urotelija
		ANG	Expression and localization of four uroplakins in urothelial preneoplastic lesions
	Opis	SLO	V površinskih celicah normalnega urotelija se uroplakini urejajo v urotelijske plake, ki tvorijo fusiformne vezikle in mikrogrebene na apikalni površini. Ker je znano, da se spremembe diferenciacije odražajo v strukturi apikalne površine smo proučili ultrastrukturno lokalizacijo štirih uroplakinov v normalnem in preneoplastnem uroteliju. Preneoplastne spremembe smo inducirali z aplikacijo ciklofosfamida laboratorijskim mišim. V normalno diferenciranih površinskih urotelijskih celicah so uroplakini kolokalizirani v plakih fusiformnih veziklov in apikalne plazmaleme. V preneoplastnem uroteliju sta prisotni dve vrsti površinskih celic s spremenjeno diferenciacijo. Prve ne izražajo uroplakinov, vsebujejo v citoplazmi le majhne transportne vezikle in imajo na površini prisotne številne mikrovile, so torej slabo diferencirane. V drugih so prisotni majhni urotelijski plaki v nezrelih fusiformnih veziklih in apikalni plazmalemi, na površini pa imajo te delno diferencirane celice vrvičaste mikrogrebene. V članku je prvič na ultrastrukturnem nivoju dokazano, da obstaja le en tip urotelijskih plakov, ki vsi vsebujejo vse štiri uroplakine. V preneoplastnih spremembah je ohranjeno, vendar značilno znižano, izražanje štirih uroplakinov, kar je pogoj za oblikovanje plakiv. Spremenjena diferenciacija pa prepreči zorenje plakov, kar vodi v nastanek nezrelih fusiformnih veziklov in spremenjeno apikalno površino urotelijskih celic.
			In superficial umbrella cells of normal urothelium, uroplakins (UPs) are assembled into urothelial plaques, which form fusiform vesicles (FVs) and microridges of the apical cell surface. Altered urothelial differentiation causes changes in the cell surface structure. Here, we investigated ultrastructural localization of UPIa, UPIb, UPII and UPIIIa in normal and cyclophosphamide-induced preneoplastic mouse urothelium. In normal urothelium,terminally differentiated umbrella cells expressed all four UPs, which were localized to the large urothelial plaques covering mature FVs

		ANG	and the apical plasma membrane. The preneoplastic urothelium contained two types of superficial cells with altered differentiation: (1) poorly differentiated cells with microvilli and small, round vesicles that were uroplakin-negative; no urothelial plaques were observed in these cells; (2) partially differentiated cells with ropy ridges contained uroplakin-positive immature fusiform vesicles and the apical plasma membrane. Freeze-fracturing showed small urothelial plaques in these cells. We concluded that in normal urothelium, all four UPs colocalize in urothelial plaques. However, in preneoplastic urothelium, the growth of the uroplakin plaques was hindered in the partially differentiated cells, leading to the formation of immature FVs and ropy ridges instead of mature FVs and microridges. Our study demonstrates that despite a lower level of expression, UPIa, UPIb, UPII and UPIIIa maintain their plaque association in urothelial preneoplastic lesions.
	Objavljeno v		Springer; Histochemistry and cell biology; 2011; Vol. 136, iss. 4; str. 491-500; Impact Factor: 2.588; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.635; A'': 1; A': 1; WoS: DR, RA; Avtorji / Authors: Zupančič Daša, Zakrajšek Maja, Zhou Ge, Romih Rok
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	24682457	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Hitra diferenciacija površinskih urotelijskih celic po luščenju s hitozanom
		ANG	Rapid differentiation of superficial urothelial cells after chitosan induced desquamation
	Opis	SLO	Luščenje površinskih celic, ki mu sledi diferenciacija izpostavljenih celic, inducira regeneracijo urotelija. V članku je bil ovrednoten hitozan kot potencialni povzročitelj luščenja in kot sprožilec regeneracije in vivo. Po 20 minutni intravezikalni aplikaciji hitozana so se odluščile le površinske celice. Novi tesni stiki so se vzpostavili že po 10 minutah, apikalna plazmelema se je obnovila po 20 minutah in mreža citokeratina 20 se je organizirala po 60 minutah. Študija odpira nov pogled na dinamiko diferenciacije in predstavlja hitozan kot precizno orodje za študij urotelijske regeneracije.
		ANG	Superficial cell desquamation followed by differentiation of newly exposed superficial cells induces regeneration of the urinary bladder epithelium - urothelium. In the present work, chitosan was evaluated as a new inducer of urothelial cell desquamation, in order to study the regeneration of mouse urothelial cells in vivo. Intravesical application of chitosan dispersion caused complete removal of only the superficial layer of cells within 20 minutes of treatment. Differentiation of the new superficial layer was followed by the appearance and distribution of three urothelial differentiation markers: tight junction protein ZO1, cytokeratin 20 and the maturation of the apical plasma membrane. The arrangement of ZO1 into continuous lines in individual cells of the intermediate layer was already found after 10 minutes of chitosan application, when desquamation had just started. The appearance of the apical membrane changed from microvillar to typically scalloped within 20 minutes of regeneration, while complete arrangement of the cytokeratin 20 network took 60 minutes. These findings provide a new perspective on the rate of the differentiation process in the urothelium and make chitosan a new and very controllable tool for studies of urothelial regeneration.
	Objavljeno v		Springer; Histochemistry and cell biology; 2009; vol. 131, no. 1; str. 129-139; Impact Factor: 3.021; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.832; A'': 1; A': 1; WoS: DR, RA; Avtorji / Authors: Veranič Peter, Erman Andreja, Kerec Kos Mojca, Bogataj Marija, Mrhar Aleš, Jezernik Kristijan
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	30079193	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	MAL protein olajša vključevanje exocitotskih veziklov, ki transportirajo uroplakine, v apikalno plazmalemo urocelijskih dežnikastih celic
		ANG	MAL facilitates the incorporation of exocytic uroplakin-delivering vesicles into the apical membrane of urothelial umbrella cells
	Opis	SLO	Apikalna površina urotelija je pokrita z velikimi dvodimenzionalnimi kristali (urocelijskimi plaki), ki jih gradijo 16 nm uroplakinski partikli, ki prispevajo k permeabilnostni barieri in so mesta vezave uropatogenih bakterij. V članku smo pokazali, da se uroplakini v dežnikastih celicah izražajo skupaj z MAL proteinom, pomembnim za apikalno sortiranje membranskih proteinov. Inhibicija MAL zniža intenziteto vključevanja uroplakinov v apikalno plazmalemo, ne prepreči pa njihovega apikalnega sortiranja. Utišanje MAL vodi v kopičenje fuziformnih veziklov v citoplazmi, njegovo čezmerno izražanje pa povzroči povečano dinamiko endocitoze in eksocitoze. V fuziformnih vezikih se MAL nahaja ob robu plakov. Iz rezultatov smo zaključili, da (1) MAL ne določa apikalnega sortiranja uroplakinov, (2) težnja k oblikovanju 16 nm partiklov in plakov lahko vodi k apikelnemu usmerjanju, (3) med oblikovanjem plakov je MAL izrinjen na rob plakov, (4) takšna lokalizacija prispeva k olajšanemu vključevanju fuziformnih veziklov v apikalno plazmalemo.
		ANG	The apical surface of mammalian bladder urothelium is covered by large (500-1000 nm) two-dimensional (2D) crystals of hexagonally packed 16-nm uroplakin particles (urothelial plaques), which play a role in permeability barrier function and uropathogenic bacterial binding. How the uroplakin proteins are delivered to the luminal surface is unknown. We show here that myelin-and-lymphocyte protein (MAL), a 17-kDa tetraspan protein suggested to be important for the apical sorting of membrane proteins, is coexpressed with uroplakins in differentiated urothelial cell layers. MAL depletion in Madin-Darby canine kidney cells did not affect, however, the apical sorting of uroplakins, but it decreased the rate by which uroplakins were inserted into the apical surface. Moreover, MAL knockout in vivo led to the accumulation of fusiform vesicles in mouse urothelial superficial umbrella cells, whereas MAL transgenic overexpression in vivo led to enhanced exocytosis and compensatory endocytosis, resulting in the accumulation of the uroplakin-degrading multivesicular bodies. Finally, although MAL and uroplakins cofloat in detergent-resistant raft fractions, they are associated with distinct plaque and hinge membrane subdomains, respectively. These data suggest a model in which 1) MAL does not play a role in the apical sorting of uroplakins; 2) the propensity of uroplakins to polymerize forming 16-nm particles and later large 2D crystals that behave as detergent-resistant (giant) rafts may drive their apical targeting; 3) the exclusion of MAL from the expanding 2D crystals of uroplakins explains the selective association of MAL with the hinge areas in the uroplakin-delivering fusiform vesicles, as well as at the apical surface; and 4) the hinge-associated MAL may play a role in facilitating the incorporation of the exocytic uroplakin vesicles into the corresponding hinge areas of the urothelial apical surface.
	Objavljeno v	American Society for Cell Biology; Molecular biology of the cell; 2012; Vol. 23, iss. 7; str. 1354-1366; Impact Factor: 4.803; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.723; WoS: DR; Avtorji / Authors: Zhou Ge, Liang Feng-Xia, Romih Rok	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	28905945	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Membrane urotelijskih celic v zdravju in med boleznimi	
		ANG	Urothelial cell membranes in health and disease	
	Opis	SLO	Na vabljenem predavanju na mednarodni konferenci o mikroskopiji, ki je potekala od 4. do 9. septembra 2011 v Urbinu, Italija, so bili podani rezultati dela programske skupine P3-0108 na problematiki urotelijskih membran. V prvem delu je bil predstavljen model biosintetske poti in vezikularnih transportov specializirane apikalne plazmaleme v normalno diferenciranih urotelijskih celicah, ki omogoči vzpostavitev krvno-urinske pregrade. V drugem delu so bili pojasnjeni mehanizmi, ki vodijo do alternativnih poti diferenciacije urotelijskih celic med različnimi boleznimi sečil, predvsem med obstrukcijo iztoka urina iz sečnega mehurja in med razvojem tumorjev v sečnem mehurju. Nato je bilo pojasnjeno, kako se spremembe v diferenciacijski poti urotelijskih celic odrazijo na poteku in dinamiki membranskih vezikularnih transportov in kako te spremembe vodijo v porušitev krvno-urinske pregrade.	
		ANG	Invited talk at the international microscopy congress, held in Urbino, Italy, from 4th to 9th September 2011, presented the results of membrane research on urothelial cells. In the first part of the talk, an overview was given of biosynthetic pathway and vesicular traffic of the specialized apical plasma membrane during normal differentiation of urothelial cells. These processes establish an effective blood-urine barrier. In the second part, mechanisms were explained that result in alternative pathways of urothelial differentiation. Alternative pathways of urothelial differentiation are characteristics of some diseases of lower urinary tract like bladder outlet obstruction and tumours. The roles of membrane pathways and traffic dynamics were discussed during alternative differentiation, which ultimately leads to the disruption of the blood-urine permeability barrier.	
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
	Objavljeno v	Società Italiana Scienze Micriscopiche; MCM 2011; 2011; Str. 293-294; Avtorji / Authors: Romih Rok		
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeno predavanje)		
2.	COBISS ID	258318336	Vir: COBISS.SI	
	Naslov	SLO	Celična biologija z genetiko	
		ANG	Cell biology with genetics	
	Opis	SLO	Učbenik 'Celična biologija z genetiko' je temeljno gradivo pri predmetu Biologija celice, ki obravnava spoznanja o zgradbi in delovanju celic. To omogoča razumevanje delovanja celic v normalnih in v bolezenskih stanjih. Pomembna za medicino so tudi spoznanja na področju genetike, ki odpirajo številne nove možnosti hitrega odkrivanja in zdravljenja dedno pogojenih bolezni, za katere še do nedavnega zdravljenje ni bilo uspešno. Učbenik predstavi tudi metode, ki se uporabljajo pri proučevanju celic na področju biomedicine, ter ključne metode proučevanja dedovanja pri človeku. Izbrane so zanimivosti in posamezni klinični primeri, ki se navezujejo na vsebino poglavij iz celične biologije in genetike.	
		ANG	'Cell biology with genetics' is a textbook in the field of cell biology, presenting an overview of the cell structure and function, which gives students the basis to understand the functioning of normal and diseased organisms. The basic concepts of genetics are included, which enable rapid diagnostics and medical treatment of numerous hereditary diseases. The textbook gives the insight into methods used in biomedical sciences and genetics. Selected points of interest for medicine are discussed and some cases from clinical praxis are covered within each chapter.	
	Šifra	D.10 Pedagoško delo		

	Objavljeno v		Medicinska fakulteta, Inštitut za biologijo celice; 2011; 162 str.; Avtorji / Authors: Erdani-Kreft Mateja, Erman Andreja, Hudoklin Samo, Romih Rok
	Tipologija		2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
3.	COBISS ID		262994688 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Celična biologija
		ANG	Cell biology
	Opis	SLO	V letu 2012 je bil izdan prvi učbenik celične biologije v slovenskem jeziku. Ta učbenik obravnava sestavo celice, mehanizme delovanja procesov v celicah in zakonitosti dedovanja. Poleg bazičnih mehanizmov delovanja celice vključuje tudi primere bolezni pri katerih so ti mehanizmi moteni. Napisan je bil na osnovi več deset letnih izkušenj avtorjev, ki raziskovalno delajo na področju celične biologije in to temo predavajo na dodiplomskem in podiplomskem študiju. Prvenstveno je namenjen študentom medicine in dentalne medicine. Kot osnovni učbenik pa ga uporabljajo tudi študenti naravoslovnih programov, pri katerih avtorji učbenika predavajo celično biologijo.
		ANG	Presented book is the first textbook in the field of cell biology in Slovenian language. The main topic of the book describes the cell structure, the processes that take place in a cell and the principles of genetics. Besides describing the basic mechanisms of cell functioning examples of illnesses are included where these mechanisms are ill functioned. The textbook was written on the basis of many decades of research work and teaching experiences of authors in the field of cell biology.
	Šifra		D.10 Pedagoško delo
	Objavljeno v		DZS; 2012; 264 str.; Avtorji / Authors: Jezernik Kristijan, Veranič Peter, Sterle Maksimiljan
	Tipologija		2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
4.	COBISS ID		28297689 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Postopek za vzpostavitev diferenciranega urotelija na vezivnem tkivu intaktne humane amnijske membrane
		ANG	The protocol for development of highly differentiated urothelium on connective tissue of intact human amniotic membrane
	Opis	SLO	Predmet izuma je postopek za razvoj visoko diferenciranega urotelija na vezivnem tkivu intaktne humane amnijske membrane kot tkivnem nosilcu in z njim vzpostavljen konstrukt vezivnega tkiva intaktne amnijske membrane ter urotelija z visoko stopnjo diferenciacije. Po postopku se za vzpostavitev visoko diferenciranega urotelija kot tkivni nosilec uporablja vezivno tkivo intaktne amnijske membrane. Slednje zaradi visoke vsebnosti kolagenov, glikoproteinov in proteoglikanov z vezanimi rastnimi faktorji ter obenem tudi rastnih faktorjev, ki se sproščajo iz amnijskih epitelijskih celic, predstavlja edinstven tkivni nosilec, ki spodbuja diferenciacijo celic. Urotelijske celice na vezivnem tkivu amnijske membrane tvorijo urotelij, sestavljen iz bazalnih, vmesnih ter visoko diferenciranih površinskih urotelijskih celic. Visoko diferenciran urotelij vzgojen na vezivnem tkivu intaktne amnijske membrane zagotavlja krvno-urinsko pregrado ter tako uspešno posnema delovanje urotelija in vivo. S tem predstavlja primeren model tako za bazične kot tudi aplikativne študije spodnjega dela sečil.
		ANG	The invention describes protocol for development of highly differentiated urothelium on connective tissue of intact human amniotic membrane as a tissue scaffold. Due to high concentrations of collagens, glycoproteins and proteoglycans, in conjunction with bound growth factors as well as growth factors released from amniotic cells, this membrane represents a unique scaffold that stimulates cell differentiation. Urothelial cells on connective tissue of amniotic membrane form urothelium, which is composed from

		basal, intermediate and highly differentiated superficial cells. Highly differentiated urothelium grown on connective tissue of amniotic membrane establishes tight blood-urine barrier, thus mimicking urothelium in vivo. Urothelium with such characteristics represents a model for basic and applicative studies of the lower urinary tract.
	Šifra	F.33 Patent v Sloveniji
	Objavljeno v	Urad RS za intelektualno lastnino; 2012; 11 str.; Avtorji / Authors: Erdani-Kreft Mateja, Dragin Urška
	Tipologija	2.24 Patent
5.	COBISS ID	268988928 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Celična biologija: Atlas mikrografij
		<i>ANG</i> Cell biology: Microscopic atlas
	Opis	<i>SLO</i> Atlas mikrografij je prvi tovrstni učbenik, izdan v Sloveniji. V njem so zbrane mikrografije številnih tipov celic in tkiv. Mikrografije so posnete pretežno s presevnim in vrstičnim elektronskim mikroskopom, nekaj pa je tudi mikrografij, posnetih s svetlobnimi mikroskopi. Atlas je osnovno učno gradivo pri predmetu Biologija celice na univerzitetnem študiju, saj študenti z njegovo pomočjo dobijo kompleksno predstavo in dopolnijo svoje znanje o ultrastrukturi celic in tkiv. Atlas pa je zasnovan tako, da je lahko v pomoč širši strokovni in laični javnosti, ki jo to področje zanima.
		<i>ANG</i> This is the first cell biology atlas in Slovenia, which contains and explains microographies of numerous cell and tissue types. The main part is dedicated to transmission and scanning electron microscopy, but light microscopy is also included. The atlas represents the fundamental study material for the Cell biology course at the university, since students get the indepth overview of cell and tissue ultrastructure. In addition the concept of this textbook is accommodated also to other experts and general population, interested in the field of cell biology.
	Šifra	D.10 Pedagoško delo
	Objavljeno v	Medicinska fakulteta, Inštitut za biologijo celice; 2013; 101 str.; Avtorji / Authors: Erman Andreja, Hudoklin Samo, Erdani-Kreft Mateja, Resnik Nataša, Romih Rok, Zupančič Daša
	Tipologija	2.03 Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

Naše raziskave se umeščajo v najaktualnejša področja celične biologije, kot so celična diferenciacija, vezikularni transporti in medcelični stiki. Na področju celične biologije urotelija smo v svetu prepoznavna skupina, kar se kaže v citiranosti naših člankov, vabilih na predavanja in kontinuiranim sodelovanjem z vodilnimi skupinami s tega področja (Tung-Tien Sun, Univerza v New Yorku, ZDA, Matthew Mulvey, Univerza v Utahu, ZDA in Jennifer Southgate, Univerza v Yorku, Velika Britanija).

V okviru raziskav delovanja učinkovin na tumorje sečnega mehurja poteka bilateralno sodelovanje s Federativno republiko Brazilijo.

Ker so v raziskave vključeni humani vzorci urotelija (sodelovanje s Kliničnim oddelkom za urologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana), je mogoč prenos temeljnih celično-bioloških znanj na razumevanje poteka različnih bolezni, ki prizadenejo urotelij (na primer obstrukcija

iztoka urina, cistitisi in urotelijski tumorji).

Razvoj novih eksperimentalnih modelov pomeni inovativen pristop za študij diferenciacije, regeneracije in karcinogeneze ter delovanja učinkovin na normalen in patološko spremenjen urotelij.

Razvijanje urotelijskih nadomestkov pomeni prispevek k razvoju tkivnega inženirstva. S tkivnim inženirstvom urotelijskih nadomestkov, ki ga bomo razvijali, bi se lahko številne urološke motnje zdravile uspešneje kot se sedaj.

Osnovne raziskave na področju nanomedicine (selektivno tarčenje nanodelcev, uporaba hitozana) bodo povezale razumevanje osnovnih celično-bioloških procesov s klinično prakso.

ANG

Our scientific work fit into the broad spectrum of currently important areas of cell biology, such as differentiation, vesicular traffic and cell junctions. In the area of urothelial biology we are well recognised group in the world, as demonstrated in citations of our published work, invited talks and continuous cooperation with world leading groups (Tung-Tien Sun, University of New York, USA, Matthew Mulvey, University of Utah, USA and Jennifer Southgate, University of York, Great Britain).

We study therapeutic substances for the treatment of urinary bladder tumours within a bilateral project with Federal Republic of Brazil.

Investigations of human urinary bladder tumours (cooperation with Department of Urology, University Medical Centre Ljubljana) enable translation of basic cell biology knowledge to better understanding of urothelium-related diseases.

Developments of new experimental models of urothelial differentiation, regeneration and diseases mean innovative approach to studies of differentiation, regeneration and carcinogenesis as well as to studies of therapeutics' action.

The development of urothelial substitutes is important contribution to the tissue engineering progress. Urothelial (and urinary bladder) grafts could improve treatment of many urologic disorders.

Work in the field of nanomedicine (selective targeting of nanoparticles, chitosan) will combine basic knowledge and clinical praxis.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V slovenskem prostoru je pomen našega raziskovalnega programa večplasten, in sicer:

1. Na Inštitutu za biologijo celice potekajo raziskave za naročnika iz gospodarstva (Lek d.o.o.)
2. Člani raziskovalne skupine opravljajo pedagoško delo na dodiplomskem in podiplomskem študiju. Člani skupine so avtorji visokošolskih učbenikov in drugega učnega gradiva.
3. Člani raziskovalne skupine so mentorji pri diplomah, magistrskih delih in doktoratih.
4. Člani raziskovalne skupine so v medijih prisotni s polemikami in s sodelovanjem v prispevkih za popularizacijo znanosti.
5. Člani raziskovalne skupine so avtorji patenta.
6. Z vabljenimi predavanji na mednarodnih konferencah in na tujih univerzah prispevamo k promociji države.
7. Z realizacijo ciljev raziskovalnega programa želimo doseči praktične in uporabne cilje na osnovi znanja, ki smo ga pridobili s predhodnimi temeljnimi raziskavami.
8. V raziskave programa vključujemo mlade raziskovalce. Mladi raziskovalci, ki so že uspešno zaključili šolanje, so se zaposlili kot pedagoški delavci Univerze v Ljubljani ali kot raziskovalci.

ANG

The research programme is significant in a few areas, namely:

1. The Institute of Cell Biology runs projects for pharmaceutical company (Lek d.o.o.)
2. Members of the programme group run courses for undergraduate and postgraduate students. They are authors of university textbooks and other study materials.
3. Members of the programme group are mentors to undergraduate and postgraduate students.
4. Members of the programme group appear in public media with discussions and as propagators of science.
5. Members of the programme group hold a patent.
6. We promote Slovenia with invited talks at international congresses and at foreign universities.
7. With our research, we want to achieve practical and applicable goals based on basic knowledge.

8. Young researchers are always involved in our work. Young researchers, who had successfully finished their postgraduate studies, were employed either as teaching staff at University of Ljubljana or as researchers.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	6
bolonjski program - II. stopnja	0
univerzitetni (stari) program	6

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
32009	Tanja Višnjari	☐	☒	☒	
33067	Tomaž Smrkolj	☐	☒	☐	
28393	Nataša Resnik	☐	☒	☒	
25780	Samo Hudoklin	☐	☒	☒	
27526	Maruša Lokar	☐	☒	☒	
23432	Melita Rotar	☐	☒	☐	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
32009	Tanja Višnjari	☐	☒	D - Javni zavod	
28393	Nataša Resnik	☐	☒	D - Javni zavod	
25780	Samo Hudoklin	☐	☒	D - Javni zavod	

Legenda zaposlitev:

A - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
B - gospodarstvo
C - javna uprava
D - družbene dejavnosti
E - tujina
F - drugo

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	

--	--	--	--

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - doktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.¹⁵

SLO

Rok Romih je bil nosilec projekta bilateralnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Republiko Finsko v letu 2009, z naslovom Vloga avtofagije pri nastajanju in vzdrževanju krvno-urinske bariere urotelijskih celic.

Peter Veranič je bil nosilec projekta bilateralnega znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Združenimi državami Amerike v letih 2011-2012 – projekt št. BI-US/11-12-047, z naslovom Uporaba hitozana pri zdravljenju okužb sečnega mehurja

Rok Romih je nosilec projekta bilateralnega znanstvenoraziskovalnega sodelovanja med Republiko Slovenijo in Federativno Republiko Brazilijo v letih 2012 - 2014 projekt številka BIBR/ 1214006, z naslovom Ovrednotenje intravezikalnih imunoterapij v modelu kancerogeneze urotelija.

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Raziskava za naročnika iz gospodarstva – Lek d.o.o.: Projekt po pogodbi št. CROS 26/2010, Vzpostavitev testnega modela nazalnega epitelijskega (Mateja Erdani Kreft).

Raziskava za naročnika iz gospodarstva – Lek d.o.o.: Projekt po pogodbi št. CROS 207/2011, Vzpostavitev testnega modela bronhiolarnega epitelijskega (Mateja Erdani Kreft).

Raziskava za naročnika iz gospodarstva – Lek d.o.o.: Projekt po pogodbi št. CROS 2012-419, Nazalni epitelij kot model za študije permeabilnosti (Mateja Erdani Kreft).

Raziskava za naročnika iz gospodarstva – Lek d.o.o.: Projekt po pogodbi št. CROS 2734-2013, Karakterizacija celičnih in tkivnih kultur kot model za karakterizacijo nanodelcev ter topikalnih farmacevtskih oblik (Mateja Erdani Kreft).

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

--

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	☐ DA ☒ NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v 2013¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

--

17.2. 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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Rok Romih

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	2.4.2014
-----------	----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/27

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (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](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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-RPROG-ZP/2014 v1.00a

EE-9E-E5-62-58-B5-77-2B-1B-67-F9-02-29-3F-5F-0D-BC-C2-20-40