

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2012/25

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z4-2201
Naslov projekta	ANALIZA DELOVANJA PROTEINA AIRE NA RAVNI CELOTNEGA GENOMA IN NJEGOVA VLOGA PRI URAVNAVANJU GENSKE MREŽE V TIMUSU
Vodja projekta	24298 Irena Oven
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija 4.06.03 Animalna biotehnologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	4.04
- Veda	4 Kmetijske vede
- Področje	4.04 Kmetijska biotehnologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek projekta²

SLO

Centralna toleranca je pomemben imunski mehanizem, ki omogoča razlikovanje med lastnimi in tujimi antigeni. Nepravilnosti v tem procesu vodijo do avtoimunosti (npr. diabetes tipa 1, revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematozus). Osrednjo vlogo pri vzpostavitvi centralne

tolerance ima transkripcijski dejavnik avtoimunski regulator (AIRE), ki v epitelijskih celicah timusne sredice sproži izražanje in predstavljanje antigenov celicam T. Zanimivo je, da ti antigeni zastopajo skoraj vsa tkiva v telesu in se v timusu izražajo v zelo nizkih koncentracijah samo za potrebe izbora in uničenja avtoreaktivnih celic T. Vsaka mutacija v genu *aire* lahko povzroči avtoimunsko bolezen APECED. Ker je AIRE evolucijsko zelo ohranjen, so se za preučevanje te bolezni in posledično mehanizma vzpostavitve centralne tolerance kot dober model izkazale miši z izničnim genom za *aire* (*aire*^{-/-}). AIRE ima strukturno zgradbo in funkcijske domene, značilne za transkripcijske dejavnike. V prejšnji raziskavi smo pokazali, da AIRE deluje kot transkripcijski aktivator, vendar pa še ni povsem jasno, ali deluje kot klasični transkripcijski dejavnik, ki se veže direktno na specifična mesta na promotorju ali pospeševalnih zaporedjih, ali pa aktivira prepisovanje na bolj globalni ravni preko spreminjanja strukture kromatina na daljavo. V tej raziskavi bi radi ugotovili, (1) ali se AIRE veže na specifična promotorska zaporedja *in vivo* ali pa je aktivacija prepisovanja posledica globalnega uravnavanja na nivoju kromatina in (2) kako so geni, odvisni od AIRE, organizirani na kromatinu. Dolgoročni cilj tega projekta je razumeti nastanek avtoimunosti in razviti diagnostične metode za zgodnje odkritje avtoimunskih bolezni. DNA-vezavna mesta proteina AIRE bomo določili s povezavo metode imunoprecipitacije kromatina s tehniko DNA-mikromrež. Primerjali bomo stanje v celicah, ki izražajo AIRE, s tistimi, ki ga ne izražajo (že vzpostavljen je trajne mišje timusne celične linije). Tako bomo določili vezavna mesta proteina AIRE na ravni celotnega genoma (»Whole genome tiling array«, Affymetrix). S primerjavo zaporedij hibridiziranih odsekov različnih promotorjev bomo določili skupno zaporedje za vezavo proteina AIRE. Te podatke bomo nadalje primerjali z rezultati mikromrež iz *aire*^{-/-} miši in identificirali primarne tarčne gene, ki jih uravnava AIRE. Z razumevanjem mehanizma delovanja proteina AIRE na nivoju celotnega transkriptoma bomo lahko bolje diagnosticirali bolezni povezane z APECED, kot je npr. diabetes tipa 1, in razvili nova zdravila. Glede na evolucijsko ohranjenost proteina AIRE bomo iz dobljenih podatkov sklepali na delovanje proteina AIRE in nastanek/vzdrževanje centralne tolerance pri drugih organizmih.

ANG

Central tolerance is a key component of immune mechanism by which newly developing lymphocytes are rendered non-reactive to self antigens. Disruption of this process leads to autoimmunity and contributes to a spectrum of diseases including type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus. Transcriptional factor autoimmune regulator (AIRE) has been previously identified as an important mediator of central tolerance. AIRE directs the ectopic expression of several tissue specific genes in medullary thymic epithelial cells. Interestingly, these antigens that represent almost all tissues are expressed in the thymus at very low levels only for the purpose of negative selection of autoreactive T cells. Mutations in the *aire* gene can lead to a severe autoimmune disease APECED. Because AIRE is evolutionary conserved *aire* knockout mice (*aire*^{-/-}) proved as a good model for the investigation of APECED and central tolerance mechanisms. AIRE contains several structural and functional domains typical of transcription factors. We have previously shown that AIRE acts as a transcriptional activator, but it remains whether it acts as a classic transcription factor, binding directly to specific sites in promoter/enhancer elements, or whether it may have more generic effects, modifying transcription on a larger scale (e.g., through long-range chromatin remodeling). In this proposal, we would like to address these questions: (1) does AIRE bind directly to specific promoter sequences *in vivo* or does AIRE operate through more generic transcriptional reprogramming and (2) how are AIRE-regulated genes organized on the chromatin. The long term objective of this project is to better understand the development of autoimmunity and develop diagnostic methods for early diagnosis of autoimmune diseases. AIRE DNA-binding sites will be determined by combination of chromatin immunoprecipitation, with DNA microarray, where precipitated DNA will be hybridized to mouse whole genome tiling array (Affymetrix). Comparing the sequences of these short fragments will reveal the consensus binding site of AIRE. These data will be compared with expression microarray data from *aire*^{-/-} mice to identify primary gene targets of AIRE. By understanding the mechanism of action of AIRE, we will be able to better diagnose APECED-related diseases like type 1 diabetes and find a cure for this disease. Considering evolutionary conservation of AIRE protein we will be able to use the data obtained to draw parallels on function of AIRE and evolution/maintenance of central tolerance in other organisms.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Limfociti T lahko prepoznajo takorekoč neskočno število različnih tujih antigenov, kar lahko včasih privede tudi do prepoznavanja lastnih komponent in posledično avtoimunosti. Celice T, ki prepoznavajo lastne proteine, so uničene tekom zorenja v timusu, ta proces pa zahteva, da so produkti genov, ki so normalno izraženi le v parenhimalnih celicah specifičnih tkiv, predstavljeni tudi limfocitom T tekom zorenja v timusu. Za to je vsaj deloma odgovoren

transkripcijski dejavnik AIRE, ki uravnava izražanje ektopično izražanje tkivno specifičnih genov v celicah timusne sredice. Miši z okvaro v genu *Aire*, izražajo le majhno število tkivno specifičnih transkriptov in razvijejo znake avtoimune bolezni ter nastanek avtoprotiteles, podobno kot je to značilno za ljudi z mutacijo v genu *AIRE*.

AIRE je nenavaden transkripcijski dejavnik, in več študij kaže na to, da ne deluje kot klasični transkripcijski aktivator. AIRE uravnava izražanje na tisoče genov v celicah timusne sredice, katerih izražanje v perifernih tkivih je uravnvano preko zelo različnih regulatornih poti. AIRE nima jasnega DNA vezavnega motiva, njegovo transkripcijsko delovanje pa odvisno tudi od tipa celic, v katerih je izražen. AIRE se veže na kromatin preko interakcije svoje PHD1 domene z amino koncem histona H3, vendar le, kadar je ta v hipometiliranem stanju, kar je značilno predvsem za gene, ki se slabo prepisujejo. Nedavna proteomska raziskava je pokazala, da je AIRE vpleten v številne procese v jedru: spreminjanje strukture kromatina, podaljševanje prepisovanja z RNA polimerazo II (RNAPII), pred-mRNA procesiranje in jedrni transport. V okviru projekta smo z raziskavo na ravni celotnega genoma želeli določiti, kakšen je molekularni mehanizem proteina AIRE in kako lahko sproži prepisovanje tako različnih genov v timusu.

V skladu z načrtom dela smo najprej pripravili stabilno mišjo celično linijo epitelnih celic timusne sredice, ki izraža protein AIRE (celična linija AIRE.1C6). Pri tem smo z metodo elektroporacije vnesli gen za protein AIRE v celično linijo 1C6, nato pa z večimi metodami selekcionirali klon, ki stabilno izraža protein AIRE v celicah. Nato smo optimizirali pogoje, pri katerih pride do najboljšega izražanja tkivno specifičnih genov z dodatkom različnih koncentracij trihostatina A (TSA) in drugih inhibitorjev histonskih deacetilaz (HDAC) v celično gojišče. Z metodo analize izražanja genov v realnem času (qPCR) smo preverili nabor tkivno specifičnih genov, ki se izražajo v vzpostavljeni celični liniji. Želeli smo vzpostaviti celično linijo iz celic, ki so potomke različnih celic timusne sredice, da vsaka izraža edinstven set tkivno specifičnih genov, ker bi prevelika namnožitev enega celičnega klona lahko omejila nabor izraženih tkivno specifičnih genov. Vzpostavili smo tudi metodo imunoprecipitacije kromatina (ChIP) iz stabilne celične linije. V poskusu analize kromatina z metodo imunoprecipitacije kromatina in analizo na mikromreži (»ChIP-on-chip«) ter statistični analizi podatkov smo uporabili genomsko DNA-mikromrežo, ki ima vezan celotni mišji genom (»Whole genome tiling array«, Affymetrix). Na tej DNA mikromreži so vezani nukleotidi, ki kontinuirno pokrivajo obsežno regijo mišjega genoma (vezanih je več kot 45 milijonov prob), hkrati pa omogoča analizo vezave regulatornih dejavnikov na od promotorja oddaljena mesta, ki so lahko locirana več kilobaz stran od mesta aktivacije prepisovanja. Analiza rezultatov mikromreže je pokazala, da AIRE inducira ektopično izražanje genov v AIRE.1C6 celicah. Primerjava izražanja genov v obeh celičnih linijah je pokazala več kot 100 genov, ki so imeli spremenjeno izražanje. Vendar pa analiza zaporedij vezavnih mest na mikromreži ni razkrila konseznega zaporedja DNA, ki bi potrjevalo, da se AIRE veže na specifično zaporedje DNA. Naši rezultati in tudi nedavno objavljeni rezultati drugih skupin so tako pokazali, da gre v *in vitro* pogojih za od DNA zaporedja neodvisno interakcijo med AIRE in regulatornimi regijami od genov, odvisnih od AIRE. Ti rezultati so ovrgli našo hipotezo o direktni vezavi AIRE na DNA. Rezultati analize ChIP-on-chip kažejo, da je interakcija AIRE s kromatinom odvisna od stopnje metilacije kromatina in pa prisotnosti RNAPII na mestu začetka prepisovanja. V prejšnji študiji smo pokazali, da AIRE vpliva na podaljševanje prepisovanja genov. Ker nismo mogli določiti konseznega zaporedja za vezavo AIRE na DNA, smo preverili, ali se AIRE povezuje preferenčno z RNAPII v fazi elongacije. Za prepisovanje genov z RNAPII je značilno, da se ob začetni iniciaciji prepisovanja, RNAPII zaustavi zaradi vezave negativnih dejavnikov prepisovanja. Da se faza elongacije prepisovanja lahko začne, se mora fosforilirati C-terminalna domena RNAPII (CTD). Z metodo koimunoprecipitacije smo pokazali, da se AIRE preferenčno veže s fosforilirano obliko RNAPII, ki ima fosforiliran serin 2 v CTD. Tako modificirana oblika RNAPII je značilna za RNAPII v fazi elongacije prepisovanja. Podobne zaključke je potrdila tudi nedavna študija ameriške skupine, kar nakazuje, da specifično promotorsko zaporedje posameznega tkivno specifičnega gena v timusnih celicah ni pomembno in AIRE deluje kot univerzalni dejavnik, ki k zaustavljeni RNAPII pripelje dejavnike podaljševanja prepisovanja, ki fosforilirajo RNAPII in ji omogočijo podaljševanje prepisovanja. Izgleda, da se AIRE veže na večino genov, ki imajo bolj odprt kromatin. To bi lahko razložilo tudi razlike med izražanjem različnega nabora tkivno specifičnih genov v posameznih celicah timusne sredice. Naši rezultati se tudi skladajo z drugimi študijami, objavljenimi v času trajanja projekta, ki poročajo, da se izražanje tkivno specifičnih tarčnih genov, ki jih uravnava AIRE, zelo razlikuje v različnih celičnih modelih *in vitro* ter v različnih genetskih zasnovah pri miših *in vivo*. Te študije so tudi pokazale, da AIRE intereagira z zelo različnimi proteini, ki so vpleteni v globalno uravnavanje prepisovanja z RNA polimerazo II. Tako lahko zaključimo, da AIRE z DNA verjetno intereagira le posredno, preko vezave z drugimi proteini, ki sodelujejo pri prepisovanju genov v evkariontskih celicah. Pri tem pa imajo verjetno pomembno vlogo proteini, ki sodelujejo pri reorganizaciji kromatina. Pripravljen je tudi članek, ki povzema rezultate teh raziskav.

V drugem delu projekta smo z metodo mejne redčitve smo naredili posamezne klon celične

linije AIRE.1C6 iz po ene celice. V celicah smo z metodo obratne transkripcije in verižne reakcije s polimerazo v realnem času pogledali izražanje večih tkivno specifičnih genov v posameznih celicah. Opazili smo, da ni nobene povezave med izražanjem genov med posameznimi mTEC celicami. V večini klonov smo zasledili povečano izražanje gena za inzulin in za protein sline (Spt1), kar kaže na mehanizem izražanja tkivno specifičnih genov, ki je odvisno od izvora celične linije.

Pripravili smo tudi mutante proteina AIRE, z mutacijami, ki jih najdemo pri slovenskih bolnikih z APECED. Te smo z metodo prehodne transfekcije vnesli v celično linijo 1C6. Z metodo luciferaznega poročevalskega konstrukta pod vplivom promotorja za inzulin ter z analizo izražanja genov z metodo qPCR smo preverjali, ali polimorfizmi v AIRE vplivajo na različen potek bolezni APECED preko izražanja manjšega števila tkivno-specifičnih genov v timusu, ali pa morda v celoti izničijo transkripcijsko aktivnost proteina AIRE. Ugotovili smo, da delecije v proteinu Aire vodijo do nefunkcionalnega proteina, ki ne more aktivirati transkripcije luciferaznega konstrukta, medtem ko točkovna mutacija v PHD domeni vodi do zmanjšanja aktivacije transkripcije v primerjavi z nemutiranim proteinom AIRE. Članek z rezultati te analize je v pripravi.

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

Cilj predlaganega projekta je bil določiti, kakšen je molekularni mehanizem proteina AIRE in kako lahko sproži prepisovanje tako različnih genov v timusu z raziskavo na ravni celotnega genoma. Ker je AIRE transkripcijski dejavnik, smo želeli določiti konsenzno DNA zaporedje na promotorjih genov za vezavo AIRE. Vendar pa so rezultati analize imunoprecipitacije kromatina in analize na mikromrežah pokazali, da ne moremo določiti skupnega zaporedja za vezavo proteina AIRE na promotorskih regijah različnih od AIRE odvisnih genov ter tako ovrgli našo hipotezo. Kljub temu smo ugotovili, da AIRE očitno ne deluje kot klasični transkripcijski dejavnik, ampak sodeluje pri elongaciji prepisovanja z RNAPII, vezava na promotorje različnih genov pa je odvisna predvsem od stanja in odprtosti kromatina na promotorju. Tak mehanizem prepisovanja tkivno specifičnih genov poteka samo v celicah timusne sredice, za katere je značilna nizka stopnja metilacije DNA, kar pomeni, da so promotorji bolj dostopni za transkripcijske dejavnike.

Ker so eksperimenti analize na mikromrežah dragi, nam je zmanjkalo sredstev za nakup novih mikromrež, s katerimi bi lahko ovrednotili učinek mutacij proteina AIRE pri slovenskih pacientih z APECED. Zato smo vpliv mutacij v AIRE na izražanje od AIRE odvisnih genov ovrednotili z metodo luciferaznega poročevalskega gena in metodo qPCR.

Kljub temu, da smo ovrgli našo hipotezo, ocenjujemo, da so bili vsi zastavljeni cilji projekta izvedeni. Zaradi dolgotrajnega procesa objave članki z rezultati raziskave še niso objavljeni.

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

Ker so rezultati prvega dela raziskave ovrgli našo hipotezo, določenih eksperimentov, s katerimi bi potrdili vezavo AIRE na taka zaporedja, nismo izvedli. Smo pa izvedli nekatere druge eksperimente, ki so se osredotočili na interakcijo med AIRE in fosforilirano RNAPII. Zaradi dragih in zahtevnih analiz na DNA mikromrežah, smo spremenili tudi metodologijo ovrednotenja učinka mutacij v AIRE, ki jih najdemo pri slovenskih pacientih. Menimo, da navedene spremembe niso bistveno vplivale na potek in izvedljivost projekta.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	3013768	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Mycoplasma synoviae povzroči povečano izražanje apoptotskih genov, izločanje dušikovega oksida in pojav apoptotskega fenotipa v okuženih kokošjih hondrocitih
		ANG	Mycoplasma synoviae induces upregulation of apoptotic genes, secretion of nitric oxide and appearance of an apoptotic phenotype in infected chicken chondrocytes
			Namen študije je bila analiza interakcije med artritogeno bakterijo

	Opis	SLO	Mycoplasma synoviae, ki lahko povzroči nastanek avtoimunske bolezni revmatoidnega artritisa, in kokošjimi hondrociti. Pokazali smo, da bakterija bistveno zmanjša respiracijo hondrocitov in spremeni morfologijo celic: skrčenje celic, kondenzacijo citoplazme in jeder ter uvihanje membrane, napolnjenih z jedrnim materialom, ki se odcepljajo od celic. To so fenotipski znaki apoptoze, s katerimi se skladajo tudi rezultati na genskem nivoju. Rezultati kažejo, da okužba hondrocitov z M.synoviae povzroča apoptozo celic, kar prispeva k poškodbi in propadu hrustančnega tkiva in pojava reumatoidnega artritisa. Objava v reviji, ki je prva na področju veterinarskih znanosti (A'').
		ANG	The objective of this study was to analyze the interaction of an arthrogenic Mycoplasma synoviae, which can cause autoimmune disease rheumatoid arthritis, with chicken chondrocytes. We found that M. synoviae significantly reduces chondrocyte respiration. This was accompanied by alterations in chondrocyte morphology, namely cell shrinkage and cytoplasm condensation, as well as nuclear condensation and formation of plasma membrane invaginations containing nuclear material, which appeared to cleave off the cell surface. In concordance with these apoptosis-like events in chondrocytes, transcription was increased in several pro-apoptotic genes. The data suggest that chicken chondrocytes infected with M. synoviae die by apoptosis, which could contribute to tissue destruction and onset of rheumatoid arthritis. Published in a journal, that is first in the field of veterinary science (A'').
	Objavljeno v	EDP sciences;BioMed Central; Veterinary research; 2012; Vol. 43, no. 7; Impact factor:3,765; 1/140; Avtorji / Authors: Dušanić Daliborka, Benčina Dušan, Oven Irena, Cizelj Ivanka, Benčina Mojca, Narat Mojca	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

8.Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine²

Družbenoekonomsko relevantni dosežki			
1.	COBISS ID	28533209	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Analiza delovanja proteina AIRE na ravni genoma in njegova vloga pri uravnavanju genske mreže v timusu.	
	ANG	Whole genome analysis of aire function and its role in establishment of gene regulatory network in the thymus	
Opis	SLO	Na šestem simpoziju CFGBC smo predstavili rezultate raziskave v okviru podoktorskega projekta, pridobljenih z metodo precipitacije kromatina in DNA mikromrežami (ChIP on chip), kjer smo primerjali izražanje genov v celični liniji 1C6 in 1C6.AIRE. Pokazali smo večje število genov s povečanim izražanjem v 1C6.AIRE, vendar pa analiza vezavnih mest ni razkrila konsenznega zaporedja za vezavo AIRE na DNA.	
	ANG	We presented the results of the research conducted in the scope of postdoctoral project at the 6th CFGBC Symposium. The results were obtained by ChIP on chip method, comparing the expression of genes in 1C6 and 1C6.AIRE cell lines. We showed a number of upregulated transcripts in 1C6.AIRE cells, but no consensus DNA binding sites could be determined.	
Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v		Faculty of Medicine; From arrays to understanding diseases and pharmacogenomics of individual drug therapy; 2011; Str. 18; Avtorji / Authors: Oven Irena	
Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

2.	COBISS ID	2951816	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Prodigiozin iz bakterije <i>Vibrio</i> sp. DSM14379 lahko deluje
		<i>ANG</i>	Prodigosin from <i>Vibrio</i> sp. DSM14379 has potent in vitro anticancer activity
	Opis	<i>SLO</i>	Rdeči pigment, izoliran iz bakterije <i>Vibrio</i> sp., spada v skupino prodigioznu podobnih molekul. Bakterijski prodigiozini imajo širok spekter delovanja. Znano je njihovo protibakterijsko, proti glivno, proti protozojsko, proti malarijsko, proti rakavo, imunosupresivno in citotoksično delovanje. Ugotovili smo, da ima prodigiozin le šibko citotoksično delovanje na primarne, nerakave limfocite B. Ravno tako nismo zaznali aktivnosti kaspaze 3. Ravno nasprotno pa smo pokazali, da pigment deluje zelo citotoksično na rakave celice B celične linije NS0. Ta učinek smo izmerili že po 4h urah delovanja in pri nizki koncentraciji pigmenta. Izmerili smo tudi aktivnost kaspaze 3 po 24h izpostavljenosti celic pigmentu. Nai rezultati kažejo, da pigment deluje citotoksično na rakave celice. V nadaljevanju bomo ugotavljali njegovo potencialno uporabo kot proti tumorsko sredstvo.
		<i>ANG</i>	Red pigment, isolated from bacterium <i>Vibrio</i> sp., belongs to a group of prodigosin-like compounds. Bacterial prodiginines have a broad spectrum of activity, and are known for their antibacterial, antifungal, antiprotozoal, antimalarial, anticancer, immunosuppressive and cytotoxic effects. We showed that the pigment has limited cytotoxic effect on primary, non cancerous B cells. No caspase-3 activity was observed. On the other hand, we showed that the red pigment has a strong cytotoxic effect on cancerous B cells of NS0 cell line. This effect was observed already after 4h of exposure and at lower concentrations of the pigment. We have also detected caspase-3 activity in NS0 cells after 24h of exposure to the pigment. Our results show that the red pigment has greater cytotoxic effect on cancerous NS0 cells and its potential use as anticancerous agent will be further investigated.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	OVEN, Irena, KROŠNJAK, Andrea, KLADNIK, Urška, DANEVČIČ, Tjaša, DUŠANIČ, Daliborka, STOPAR, David, NARAT, Mojca. Prodigosin from <i>Vibrio</i> sp. DSM14379 has potent in vitro anticancer activity. V: JANEŽIČ, Sandra (ur.), BENČINA, Mojca (ur.), RUPNIK, Maja (ur.), GRADIŠAR, Helena (ur.). 9th Congress of the Slovenian Biochemical Society [also] 5th Congress of the Slovenian Microbiological Society with International Participation [also] 3rd CEFORUM (Central European Forum for Microbiology), Maribor, 12th - 15th October 2011. Abstract book. Maribor: Zavod za zdravstveno varstvo, 2011, str. 252, P126.	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	6776953	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Aktivacija kokošjega Tollu podobnega receptorja 15 z diaciliranim lipopeptidom
		<i>ANG</i>	Activation of chicken Toll like receptor 15 by diacylated lipopeptide
	Opis	<i>SLO</i>	Somentorstvo pri diplomski nalogi, ki je bila nagrajena s fakultetno Prešernovo nagrado. V raziskavi smo identificirali ligand za aktivacijo kokošjega receptorja TLR15, ki do sedaj še ni bil poznan. Ugotovili smo, da njegovo aktivacijo povzroči vezava diaciliranega lipopeptida na TLR15.
		<i>ANG</i>	Co-mentor of diploma project, which was awarded with Prešern award of Biotechnical Faculty. In this research we identified a novel ligand for the activation of chicken TLR15 receptor, which was not identified so far. We found that the activation of chicken TLR15 is caused by the binding of diacylated lipopeptide.
	Šifra	E.01	Domače nagrade
		[K. Resman]; 2011; XI, 65 f.; Avtorji / Authors: Resman Katarina	

4.	Objavljeno v		Mentorji/Mentors: Narat Mojca, Oven Irena	
	Tipologija		2.11 Diplomsko delo	
	COBISS ID		2504584	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Organizacija Kongresa Slovenskega biokemijskega društva in Slovenskega genetskega društva z mednarodno udeležbo - članica organizacijskega odbora	
		ANG	Organization of Joint Congress of Slovenian biochemical and Genetic Society with international participation-member of organizing committee	
	Opis	SLO	Članica organizacijskega odbora srečanja z mednarodno udeležbo, ki je potekalo na Otočcu od 20. - 23. septembra 2009. Kongres je omogočil celovit pregled raziskovalnih dosežkov na področju genetike, genomike, biokemije, sistemske biologije in molekulske biologije in je predstavljal osrednji slovenski znanstveni dogodek s področja ved o življenju v letu 2009. Nosilka projekta je aktivno sodelovala pri organizaciji in oblikovanju programa srečanja. Poleg tega je na srečanju v obliki kratkega predavanja tudi predstavila rezultate raziskovalnega dela.	
		ANG	Member of the organizing committee of Slovenian congress with international participation, that was held at Otočec, from September 20th-23rd, 2009. A complete overview of research achievements on the fields of genetics, genomics, biochemistry, systems and molecular biology was presented. The congress represented the main Slovenian scientific event from the field of life sciences in 2009. Project leader actively participated in organization and forming of meeting programme. In addition, she also presented the results of her research in the form of short oral presentation.	
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v		OVEN, Irena, et al. Generation, characterization and epitope mapping of three neutralizing and protective monoclonal antibodies against influenza A H5N1 viruses. V: GOLICNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 46.	
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

- Vodja projekta je udeležena tudi pri pedagoškem procesu na Biotehniški fakulteti. V obdobju trajanja projekta je bila somentorica pri sedmih raziskovalnih diplomskih delih študijev mikrobiologije, biotehnologije in farmacije. Dve od nalog sta bili nagrajeni s fakultetno Prešernovo nagrado, ena naloga pa je prejela Nagrado za trajnostni razvoj Javnega sklada RS za razvoj kadrov in štipendije. Poleg tega je aktivno sodelovala pri izvajanju vaj za študente Biotehnologije pri predmetih Imunologija, Živalske tkivne kulture in Imunske tehnologije, kjer so bili tudi delno predstavljeni nekateri rezultate oz. metodologija, uporabljena pri projektu
- Vodja projekta aktivno sodeluje v upravnem odboru Slovenskega genetskega društva. V letu 2010 in 2011 je sodelovala pri organizaciji dveh društvenih dogodkov:
 - Delavnica Ensembl 2010 in 2011 o uporabi bioinformatičnega orodja za analizo genomov - Ensembl
 - Kolokvij Genetika 2010 in 2011 - enodnevni simpozij, kjer so mladi slovenski raziskovalci na področju genetike v obliki kratkih predavanj predstavili svoje raziskave in napredek na področju raziskovanja genetike v Sloveniji. (www.sgd.si).
- Vodja projekta je aktivno sodelovala tudi pri raziskavah znotraj širše raziskovalne skupine,

kjer je z izvedbo določenih poskusov prispevala k dokončanju raziskav. Rezultati so bili predstavljeni na večih mednarodnih konferencah.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Centralna tolerance je zelo pomemben imunski mehanizem, ki je šele v zadnjih 10 letih pridobil na znanstveno-raziskovalnem pomenu, saj je bil odkrit nov transkripcijski dejavnik, AIRE, ki uravnava izražanje tkivno specifičnih antigenov timusu, kjer poteka zorenje in negativna selekcija T limfocitov. Dokler protein AIRE ni bil odkrit, so imunologi večino nalog centralne tolerance (to je uničenje tistih celic T, ki prepoznavajo lastne proteine) pripisovali mehanizmom periferne tolerance. Z odkritjem proteina AIRE se je to spremenilo. Gre torej za dokaj novo področje raziskav, ki je v zadnjih nekaj letih postalo zelo popularno, o čemer priča tudi veliko število člankov, ki so bili objavljeni na to tematiko v zadnjih treh letih. Ker pa je to področje dokaj novo, ostaja še veliko neznank. Ena izmed ključnih neznank je ugotoviti, kako en sam transkripcijski dejavnik lahko aktivira prepisovanje tako velikega nabora genov, ki so med seboj vsaj na videz nepovezani, tako v mestu in načinu delovanja, kot v kontroli njihovega izražanja v tarčnih tkivih. V preteklosti je veljalo, da transkripcijski dejavniki uravnavajo prepisovanje genov z vezavo na točno določena zaporedja v promotorskih regijah genov. Če to zaporedje v promotorju ni prisotno, se transkripcijski dejavnik ne more vezati, kar je dobro s stališča kontrole izražanja genov, ki mora biti tako časovno kot prostorsko uravnano. Protein AIRE je poseben v tem pogledu, da lahko aktivira izražanje več kot 200 genov, in sicer na način, ki je drugačen od uravnavanja njihovega izražanja v tkivih, kjer delujejo. To kaže na določeno stopnjo deregulacije izražanja genov. Pri nekaterih genetskih boleznih in tudi rakah tudi pride do deregulacije izražanja genov in prej specifični transkripcijski dejavniki, začnejo delovati na način, ki izgleda povsem nespecifičen in posledica je pojav bolezni. Morda so živa bitja tekom evolucije znala izkoristiti nek način deregulacije in nepravilnega delovanja v svojo korist. Tako bomo z razumevanjem mehanizma, preko katerega AIRE sproži aktivacijo genov, morda lahko bolje razumeli tudi dogodke, ki vodijo do deregulacije izražanja genov pri določenih boleznih. Poleg tega je znano, da mutacije v proteinu AIRE pri človeku povzročijo redko avtoimunske bolezni APECED, kjer pride do porušitve centralne tolerance in do avtoimunskega odgovora telesa proti večim lastnim organom. S poznavanjem vseh genov, katerih izražanje uravnava protein AIRE, in načina, kako pride do tega izražanja, bi lahko uvedli nove molekularne diagnostične metode in presejalne teste za zgodnejše odkrivanje bolezni APECED, poleg tega pa bi lahko s poznavanjem točnega mehanizma delovanja proteina AIRE razvili tudi terapevtske metode za zdravljenje bolezni APECED. Za poznavanje teh genov pa je potrebna analiza delovanja proteina AIRE na ravni celotnega genoma.

ANG

Central tolerance is an important immune mechanism that has significantly gained value in the field of scientific research. This was enabled by the discovery of novel transcription factor, AIRE that regulates the expression of tissue specific antigens in the thymus. Thymus is the site for maturation and negative selection of T cells. Before the discovery of AIRE protein, the immunologists attributed most of the functions, now known to be part of central tolerance mechanisms (these include the elimination of self-reactive T cells), to the mechanisms of peripheral tolerance. With the discovery of AIRE, the view has changed drastically. Therefore, this area of research has become very popular in the last few years, and a great number of new studies and new facts have been published in the last three years. Since this area of research is still relatively new, a lot of open questions remain. One of the key unknowns is to figure out how one transcription factor can specifically activate the expression of over 200 genes that are seemingly unrelated by their site of expression and mode of action as well as the control of their expression in their target tissues. In the past it was thought that transcription factors regulate expression of genes by binding to a specific site on the promoter. If the sequence is not present in the specific promoter, transcriptional activator cannot bind to the regulatory region, which is of course well thought from the point of gene expression control that has to be regulated in a spatial and timely manner. AIRE protein is special since it can activate the expression of over 200 tissue-specific genes in the thymus, in a manner that is distinguished from the regulation of that particular gene in its tissue. This implicates a certain degree of

deregulation of gene-expression. In certain genetic diseases and cancers deregulation of gene expression can occur, which leads to non-specific mode of action (of before specific transcription factors). Consequences of this deregulation can lead to onset of a disease. It is possible that living organisms have used some kind of deregulation to its advantage (for the expression of tissue-specific genes in the thymus). Therefore, the understanding of mechanism, how AIRE activates the expression of tissue specific genes in the thymus, might help us to elucidate the events that precede deregulation of gene expression in certain diseases. In addition, mutations in human AIRE protein cause the development of rare autoimmune disease APECED, where the mechanisms of central tolerance are disrupted and autoimmune attack towards several self-organs can occur. By knowing all genes, regulated by AIRE, and the mode of action, how this expression is regulated, we could develop novel molecular diagnostic methods and screenings for earlier detection of APECED in patients and develop novel therapeutic approaches for treatment of APECED. To establish an overview of the AIRE-regulated genes, a whole genome approach analysis has to be carried out.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Pojavnost bolezni APECED v Slovenije je relativno visoka. Raziskovalci ocenjujejo, da se v Sloveniji bolezen APECED pojavi pri 1 izmed 43.000 ljudi, kar je značilno višja pojavnost v primerjavi z drugimi evropskimi državami. Na Norveškem npr. ocenjujejo, da se bolezen APECED pojavi pri 1 izmed 80.000 ljudi. Odkrili so tudi nekaj mutacij v genu AIRE, ki se pojavljajo samo pri slovenskih pacientih. Tako je razumevanje molekularnega mehanizma delovanja AIRE pomembno ne samo s stališča globalnega poznavanja vzpostavitve in vzdrževanja imunološke tolerance, ampak lahko bistveno prispeva tudi k razvoju zgodnejših diagnostičnih metod in novih terapevtikov za zdravljenje bolezni APECED. Omenjena raziskava bo ustvarila bazično znanje, relevantno tudi za naše okolje, ki bo potencialno zanimivo za implementacijo v slovensko klinično prakso. Rezultati projekta bodo prinesli nove informacije, ki bodo omogočile boljši vpogled v način izražanja genov v timusu. Nova znanja iz raziskave bi potencialno lahko omogočila ukrepe/postopke za zdravljenje ali omejevanje posledic avtoimunskih bolezni in posledično izboljšanje kvalitete življenja. Vključeni smo v pedagoški proces na Biotehniški fakulteti, kjer so rezultati naše raziskave redno predstavljeni v okviru seminarjev in pogosto uporabljeni primeri na vajah ter kot konkretne raziskave in rezultati uporabljeni v okviru predavanj.

ANG

In Slovenia, the prevalence of APECED disease is relatively high. The researchers estimate the prevalence of APECED in Slovenian population to be 1 in 43,000, which is significantly higher compared with the neighboring populations. The estimated prevalence is significantly higher compared with the Norwegian population (1 in 80,000) or neighboring populations where, with the exception of the Northern Italian population only isolated APECED cases were described. This shows that the understanding of molecular mechanism of AIRE action has an important impact not only from the point of global understanding of immune tolerance, but can also significantly contribute to the development of novel diagnostic methods and novel therapeutics for treatment of APECED. Our study will create basic knowledge, relevant to our social environment that will be potentially interesting for implementation to Slovenian clinical practice. New discoveries from the study would enable formation of novel treatments or disease prevention methods and consequently improve the quality of life in such cases. Since we are included in the teaching process in Biotechnical faculty, the results of the study are also, as is often the case with our other studies, presented in seminars and in student laboratory work as well as in lectures.

11. Samo za aplikativne projekte!

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

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

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

12.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**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				

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 Ljubljani, Biotehniška
fakulteta

Irena Oven

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.3.2012
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2012/25

¹ Zaradi spremembe klasifikacije je potrebno v poročilu opredeliti raziskovalno področje po novi 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, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta - 2012

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 Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

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 Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

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'.

Družbenoekonomski 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 ekonomsko relevantnega 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. v preteklem letu vodja meni, da je izjemen dosežek to, da sta se dva mlajša sodelavca zaposlila v gospodarstvu na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovila svoje podjetje, ki je rezultat prejšnjega dela ... - 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 / prepisite 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/2012 v1.00

73-95-A6-3D-D0-EE-FC-3C-5C-F2-C6-5B-D7-FF-A3-5D-E4-DD-1E-0E