

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/117

## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	Z3-0401
<b>Naslov projekta</b>	VLOGA PROTEINA PML PRI IMUNSKEM ODZIVU NA VIRUSNE INFEKCIJE
<b>Vodja projekta</b>	22361 Martina Bergant Marušič
<b>Tip projekta</b>	Zt Podoktorski projekt - temeljni
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	3.400
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	02.2008 - 01.2010
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	1540 Univerza v Novi Gorici
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

#### 2. Sofinancerji<sup>1</sup>

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

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### 3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

Protein PML je osnovni gradnik jedrnih domen ND10, ki so vključene v regulacijo celične apoptoze, zaviranje tumorske rasti, senescenco in transkripcijo. V zadnjem času je vse več dokazov, da je protein PML vpleten tudi v imunski odziv, tako v primeru virusnih infekcij kot tudi rakavih obolenj. Domene ND10 so tudi tarče številnih DNA in RNA virusov, katerih proteini se nanje vežejo, jih reorganizirajo ali celo porušijo njihovo strukturo. Interferoni tipa I, zlasti IFN- $\alpha$ , neposredno sprožijo povečano sintezo proteina PML, kar je dokazano povezano z inhibicijo nekaterih virusnih infekcij. Vpliv na strukturo in lokalizacijo proteina PML je verjetno eden izmed

načinov, s katerim virusi ovirajo celični anti-virusni odziv. Osnovni cilj raziskovalnega projekta je ugotoviti, ali je protein PML in reorganizacija domen ND10, ki jo povzročijo virusni proteini, povezana tudi z anti-virusnim imunskim odzivom. V programu je bila zato predlagana analiza vpliva IFN- $\alpha$  na izražanje posameznih izoform proteina PML, analiza ekspresije genov lokusov MHC v povezavi z reorganizacijo domen ND10 in posameznih PML izoform ter ugotavljanje povezav med imunskim odzivom in proteinom PML.

V prvem letu raziskav sem se najprej osredotočila na ugotavljanje interakcij med virusnimi proteini in proteinom PML. Izbrala sem plaščni protein L2 humanega papilomavirusa (HPV), za katerega je znano, da se pojavlja v ND10, vendar ne poruši strukture. Raziskava je vodila do zanimivih rezultatov, saj je bilo ugotovljeno, da se L2 specifično veže le z nekaterimi izoformami proteina PML. Poleg tega so se pokazale razlike v vezavi med visokorizičnimi (HPV-16) in nizkorizičnimi sevi (HPV-11), kar bi lahko nakazovalo na morebitne razlike v poteku infekcije, pri čemer igra imunski odziv pomembno vlogo. Histokemijske analize vezave HPV-16 L2 in PML so bile potrjene s koimunoprecipitacijo. Ugotovljeni so bili tudi nekateri drugi celični proteini, ki so vključeni v vezavo proteina HPV L2 z domenami ND10. Rezultati raziskave so bili predstavljeni v obliki znanstvenega članka, ki je bil po dodatnih izboljšavah in dopolnitvah pred kratkim poslan v revijo *General Virology*, kjer je še vedno v reviziji.

*Bergant, M., Massimi, P., Banks, L., Sterlinko Grm, H. Interaction of Human Papillomavirus (HPV) minor capsid protein L2 with different PML isoforms is HPV type-specific, General Virology (v reviziji)*

Sledile so raziskave o vplivu interferona  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) na izražanje posameznih izoform proteina PML, s čimer sem želela ugotoviti morebitne povezave med selektivno vezavo HPV proteina L2 in drugih virusnih proteinov ter anti-virusnim odzivom. Z analizo po Westernu so bile ugotovljene razlike v ekspresiji proteina PML po dodatku IFN- $\alpha$ , vzorec izražanje in količina proteina PML pa sta bila odvisna od sočasne prisotnosti virusnih proteinov HPV-L2 in HPV-E6. Po pričakovanju je že sama prisotnost IFN- $\alpha$  sprožila povečano izražanje proteina PML. Pri spremljanju posameznih izoform sem ugotovila, da je šlo predvsem za povečanje na račun izoforme PML I (do 8-kratno povečanje) in PML II (do 3-kratno povečanje), medtem ko se ekspresija drugih izoform skorajda ni spremenila. Zanimivo je, da se je podoben vzorec povečanja ekspresije PML pojavil tudi v prisotnosti virusnih proteinov, zlasti po dodatku proteina HPV L2. Vključenost citoplazmatske oblike PML 1 v mehanizme odpornosti na virusno infekcijo so nedavno opazili tudi pri virusu herpes simplex-1<sup>1</sup>. Veliko manj je bilo to opazno pri proteinu HPV E6, ki je sicer onkogeni protein, vendar se začne izražati v večji meri šele pozno v virusnem ciklu in v zgornjih plasteh kože. Če so bili virusni proteini v celici prisotni že pred dodatkom IFN- $\alpha$ , to ni bistveno vplivalo na aktivacijo ekspresije posameznih izoform PML s IFN- $\alpha$ . Rezultati nakazujejo, da virusni protein HPV L2, ki se pojavi v prvi fazi infekcije, vpliva na izražanje izoform PML in posredno na anti-virusni imunski odziv ter da je njegovo delovanje zelo verjetno povezano s povečano ekspresijo IFN- $\alpha$  v okuženih celicah, kar so pred kratkim ugotovili tudi pri infekciji s HSV-1<sup>2</sup>. Prisotnost L2 v celicah ni delovala v smeri zmanjšane izražanja proteina PML in posledično na zmanjšanje anti-virusnega imunskega odziva, temveč ravno obratno. Rezultati tega dela raziskav bodo pripravljene v obliki kratkega znanstvenega članka.

Hkrati s študijo osnovnih interakcij med virusnimi proteini in proteinom PML je bila v programu predvidena tudi analiza vpliva proteina PML na izražanje genov lokusa MHC, in sicer ugotavljanje ekspresije genov, ki so vključeni v predstavljanje antigenov in v specifični imunski odziv. Ker komercialno dostopnega kita oz. nabora genov za takšno analizo ni bilo, sem v letu 2008 z uporabo strokovne literature določila ustrezne genske skupine in znotraj teh skupin najprimernejše gene za konstruiranje mikromreže Oligo GEArray System. Za izvedbo analize sem izbrala 260 genov v naslednjih genskih sklopih: geni vključeni v privzemanje antigenov, geni vključeni v procesiranje in predstavljanje antigenov, geni HLA razreda I in nekateri HLA razreda II, geni za izbrane citokine, kemokine in njihove receptorje. Zaradi cenovno precej zahtevne izdelave mikročipa in kasnejše analize, sem še pred tem naredila preliminarno študijo na manjšem številu genov, v katerem sem testirala celotno postavitev poskusa. Uporabila sem semi-kvantitativni RT-PCR 8 izbranih genov, vključenih v procese procesiranja in predstavljanja antigenov pri anti-virusnem imunskem odzivu ( $\alpha$ -veriga MHC I, B2M, TAP1 in 2, TAPBP, LMP2

in 7, IFNA1). V študijo sem vključila več humanih celičnih linij – U2OS, HEK293, PML-/- in HaCat. Izkazalo se je, da se rezultati genske ekspresije med različnimi celičnimi linijami močno razlikujejo v jakosti izražanja, pri nekaterih izbranih genih pa so bili celo nasprotujoči. Še najbolj konzistentni so bili rezultati izražanja gena za molekulo MHC I in IFNA1, kjer se je ekspresija po sočasni eksogeni ekspresiji proteina PML po pričakovanju običajno povečala. Najbližje dejanskih gostiteljskim celicam virusa HPV je bila celična linija HaCat (humani keratinociti), kjer pa nisem opazila signifikantne spremembe pri nobenem izmed izbranih genov, kar lahko v veliki meri pripišemo majhnemu številu uspešno transficiranih celic v celotni populaciji. Podobne težave v primerljivosti rezultatov različnih celičnih linij so opazili tudi nekateri drugi raziskovalci<sup>3</sup>, zaradi česar bi bilo verjetno bolje uporabiti primarne kulture keratinocitov ali vsaj keratinocitno celično linijo. Do primarne kulture žal nisem imela dostopa, poleg tega bi bilo potrebno rešiti tudi problem nizke transfekcije, ki je ugotovljena za te kulture, kot tudi za trajno celično linijo HaCat, kjer transfekcije nisem mogla bistveno izboljšati niti z lipofekcijo. Preveliko število netransficiranih celic pa zabriše spremembe v genski ekspresiji, ki se zgodijo v transficiranih celicah. Zgoraj navedene težave so pod vprašaj postavile tudi smiselnost izdelave genske mreže s celotnim naborom genov vključenih v pot procesiranja in predstavljanja antigenov pri anti-tumorskem imunskem odzivu, saj so rezultati preliminarne študije pokazali, da bodo spremembe v ekspresiji težko ali nezaznavne v primeru celične linije HaCat, oziroma je bila vprašljiva relevantnost dobljenih rezultatov (preostale linije). V nadaljevanju raziskave sem se zato namesto na gensko ekspresijo osredotočila na izražanje nekaterih molekul, ki sodelujejo pri anti-virusnem odzivu, na proteinskem nivoju. Na ravni proteinov namreč nisem opazila bistvenih odstopanj med posameznimi celičnimi linijami, poleg tega pa zaradi številnih regulatornih mehanizmov, ki povezujejo transkripcijo z dejansko sintezo proteinov omogoča tudi bolj jasno sliko o končnem rezultatu genske ekspresije.

Med analizo interakcij med virusnimi proteinom HPV L2 in proteinom PML, med katerimi sem dokazala vezavo teh dveh proteinov, sem opazila, da protein L2 vpliva na sumolacijo proteina PML. Sumolacija je ena izmed post-translacijskih modifikacij, ki je vključena v regulacijo številnih celičnih procesov, običajno pa deluje v smeri povečane stabilnosti proteinov in njihove translokacije v celici. Med drugim regulira tudi transkripcijo aktivnost družine transkripcijskih dejavnikov NFκB, ki igrajo osrednjo regulatorno vlogo pri imunskem odzivu. Prav tako je dokazano, da je sumolacija ključna za povezavo molekul PML in za nastanek domen ND10. V raziskavi sem ugotovila, da virusni protein HPV L2 poveča sumolacijo PML in tako potencialno vpliva na dinamiko pojavljanja domen ND10. Mehanizem bi lahko bil pomemben za nastanek virusnih delcev, ki poteka prav na mestu domen ND10. Poleg tega je bilo v raziskavi ugotovljeno, da je sumoliran tudi sam protein HPV L2 ter da sumolacija L2 sproži povečanje sumolacije proteina PML. Ker bi sumolacija L2 oziroma njegovo delovanje na protein PML lahko posredno vplivalo tudi na anti-virusni imunski odziv, sem podrobneje karakterizirala sumolacijo L2, ki je bila do sedaj nepoznana.

Primerjava različnih sevov HPV je pokazala, da je konsenzusno zaporedje za vezavo proteina SUMO med različnimi sevi zelo ohranjeno. Zelo zanimiva je tudi razlika med visoko- in nizko-rizičnimi sevi, saj imajo slednji dve mesti, visko-rizični pa le eno. V nadaljevanju je substitucijska analiza pokazala, da je lizin na mestu 35 (K35) poglavitno mesto sumolacije proteina HPV-16 L2. Na protein L2 se vežejo vse tri izoforme SUMO, vendar SUMO 1 precej manj kot SUMO 2 in 3, kar se lepo navezuje na ugotovitev, da se v zgornjih plasteh diferenciranih keratinocitov izražanje teh dveh izoform zelo poveča<sup>4</sup>. Uporaba SUMO-mutante je pokazala, da sumolacija ne vpliva na znotrajcelično lokalizacijo proteina L2, vendar nekoliko poveča njegovo izražanje v celici. Z določanjem hitrosti razgradnje proteina L2 divjega tipa in SUMO-mutante je bilo ugotovljeno, da sumolacija dejansko stabilizira protein L2 v celici, saj je skoraj podvojila njegov razpolovni čas. Nasprotno pa se z drugim plaščnim proteinom L1 povezuje le frakcija proteina L2, ki ni sumolirana. To nakazuje, da sumolacija regulira tudi formiranje virusne kapside HPV. V analizo sem vključila tudi nizko-rizični sev za nastanek raka, HPV-11, kjer je bilo mogoče opaziti sumolacijo tudi brez eksogene ekspresije proteinov SUMO. Substitucijska mutageneza je potrdila, da sta v sumolaciji udeležena dva lizina, in sicer K33 in K45, kar se je izražalo tudi v bolj izrazitih učinkih sumolacije na lastnosti in delovanje proteina L2, ki smo jih ugotovili že pri L2 seva HPV-16. Ali je razlika v sumolaciji med visoko- in nizko-rizičnimi sevi HPV pomembna tudi za sam potek in izid infekcije s HPV, pa bo potrebno še ugotoviti. Rezultat

tega dela raziskovalnega programa je bila tudi ugotovitev, da protein L2 virusa HPV sproži povečano izražanje proteinov SUMO 2/3 v gostiteljski celici, česar ni bilo mogoče opaziti pri proteinu SUMO1. Proteinske analize so pokazale, da ne gre za povečanje prostih proteinov SUMO, temveč za povečanje splošnega sumolacijskega statusa širšega nabora proteinov v gostiteljski celici, saj se je v celicah pojavilo večje število sumoliranih proteinov. Ta pojav ni bil povezan s sumolacijskim statusom proteina L2, saj sta ga sprožila tako protein divjega tipa kot tudi SUMO- mutanta. Nakazuje pa, da so virusi HPV zmožni spremeniti okolje gostiteljske celice v smeri favorizacije virusnega življenjskega cikla, kar so v manjši meri ugotovili tudi pri nekaterih drugih virusih. Posledica povečane splošne sumolacije so zelo različne, med drugim tudi povečajo število in velikost domen ND10, kjer so ključni proteini PML. Ena izmed zanimivejših možnih posledic bi lahko bila tudi povečana sumolacija transkripcijskih dejavnikov NFκB, za katere je znano, da je sumolacija eden izmed njihovih negativnih regulacijskih mehanizmov. Njihova povečana sumolacija bi na ta način lahko zavrla tudi prepisovanje genov komponent imunskega odziva in tako preprečevala anti-virusni imunski odziv. Vsekakor pa bi bilo te predpostavke potrebno preveriti v *in vitro* in *in vivo* sistemu. Potrebno je omeniti, da sumolacija regulira vsaj dva celična proteina, ki sta neposredno vključeni v regulacijo ekspresije genov imunskega odziva, NFκB in PML, in je s tega stališča tudi pomemben dejavnik anti-virusnega imunskega odziva.

Rezultati karakterizacije sumolacije proteina L2 in njegov vpliv na sumolacijo proteina PML so bili predstavljeni na dveh konferencah v obliki plakata oz. kratkega predavanja (IPV 2009, Malmo, Švedska in Skupni kongres SBD in SGD, Otočec 2009), kjer smo dobili dobre odzive. Na osnovi tega je bil pripravljen tudi članek, ki je bil poslan v eno vodilnih revij na virološkem področju, revijo *Journal of Virology*.

*Bergant, M., Mencin, N., Ličen, M., Banks, L., Sterlinko Grm, H. Modification of Human Papillomavirus minor capsid protein L2 by sumoylation, Journal of Virology (v reviziji)*

V sodelovanju z ICGEB iz Trsta smo določili tudi vezavne partnerje proteinov PML in HPV L2 z uporabo proteinske masne spektrometrije. Iskali smo predvsem do sedaj še nepoznane interakcije. Še zlasti obetavna se je pokazala povezava HPV L2 s Snx17 (Sorting nexin 17), ki je vključen za usmerjanje endosomskih veziklov in recikliranje nekaterih membranskih receptorjev, ter C1QBP, ki je komponenta komplementnega sistema. Značilnosti interakcije in fiziološko vlogo vezave teh proteinov je potrebno še določiti.

V letu 2009 je bil objavljen tudi pregledni znanstveni članek, ki povzema najnovejša dognanja na področju humanih papilomavirusov, in sicer se osredotoča na potek in mehanizme infekcije s HPV, nastanek rakavih obolenj, sodobne terapevtske pristope ter preventivo. Vključeni so tudi nekateri rezultati študije proteinov HPV iz našega laboratorija.

*Šterlinko Grm, H., Bergant M., Banks L. 2009 Human Papillomavirus infection, cancer and therapy. Indian Journal of Medical Research, Indian J Med Res. 130(3):277-85.*

#### **Viri:**

<sup>1</sup>Trgovcich, J, Maul, GG, Liu, Y, Zheng, P. 2008. A Role for Cytoplasmic PML in Cellular Resistance to Viral Infection. *PLoS One* 3(5):e2277.

<sup>2</sup> McNally, BA, TXu D, Holko M, Sadler AJ, Scott B, Higashiyama S, Berkofsky-Fessler W, McConnell MJ, Pandolfi PP, Licht JD, Williams BR. 2009. Promyelocytic leukemia zinc finger protein regulates interferon-mediated innate immunity. *Immunity*. 30(6):802-16

<sup>3</sup> Bruno S, Ghiotto F, Fais F, Fagioli M, Luzi L, Pelicci PG, Grossi CE, Ciccone E. 2008. The PML gene is not involved in the regulation of MHC class I expression in human cell lines. *Blood*. 101(9):3514-9

<sup>4</sup> Deyrieux AF, Rosas-Acosta G, Ozbun MA, Wilson VG. 2007. Sumoylation dynamics during keratinocyte differentiation. *J Cell Sci*. 120 (Pt 1): 125-36

#### **4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

Del raziskovalnega programa, ki je zajemal karakterizacijo proteina PML, študij njegovih interakcij z virusnimi proteini in njegov vpliv na imunski odziv je potekal v skladu z zastavljenimi

raziskovalnimi cilji. Opravljene so bile intenzivne raziskave o povezavi izbranih virusnih proteinov HPV z izoformami PML, prav tako je bila v celoti realizirana analiza o vplivu IFN- $\alpha$  in različnih virusnih proteinov na izražanje izoform proteina PML. Kar zadeva analizo genske ekspresije lokusa MHC v povezavi s proteini PML, je bil narejen natančen izbor ustreznih genskih sklopov in relevantnih genov ter izbor najprimernejše metodologije za izvedbo testiranja. Opravljena je bila tudi preliminarna študija z omejenim številom genov, ki pa je pokazala na resne omejitve predvidenega testnega modela. Zaradi bojazni, da v takšnih pogojih ne bo mogoče pridobiti verodostojnih in relevantnih podatkov, hkrati pa bi bilo to povezano z velikimi stroški, sem gensko analizo nadomestili s proučevanjem interakcij proteina PML in drugih celičnih in virusnih interakcijskih partnerjev, ki so pomembni za anti-virusni imunski odziv, na proteinskem nivoju. Rezultat tega dela raziskav je bila identifikacija in karakterizacija sumolacije proteina L2 virusa HPV, ki vpliva tudi na povezovanje proteina PML v domene ND in posledično na naravni anti-virusni odziv okužene celice. Ta vrsta postranslacijske regulacije proteina HPV L2 do sedaj še ni bila poznana, pravi tako tudi prispevek proteina L2 pri regulaciji sumolacije gostiteljske celice, med drugim tudi proteina PML. Izostalo gensko analizo sem poskusila vsaj delno nadomestiti tudi s proteinsko masno spektrometrijo v sodelovanju z ICGEB (Trst), kjer smo določili vezavne partnerje proteinov PML in HPV L2 na proteinskem nivoju.

## 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta<sup>4</sup>

Raziskovanje je potekalo po predvidenem programu, razen v delu, kjer je bila predvidena analiza genske ekspresije lokusov MHC v odvisnosti od proteina PML. Preliminarna študija je namreč pokazala, da v razpoložljivem modelnem sistemu analiza verjetno ne bo dala pričakovanih rezultatov. Trajne celične linije so se izkazale kot neustrezn model zaradi neprimerljivosti rezultatov oziroma zaradi omejitev pri transfekciji zadostnega deleža celic v populaciji v primeru linije humanih keratinocitov HaCat. Rešitev bi bila uporaba primarnih kultur keratinocitov, ki sicer niso bile predvidene v študiji, vendar teh v preostalem času trajanja projekta nisem uspela pridobiti, komercialno pa so zelo težko dostopne. Težava s pridobivanjem primarnih kultur celic se je pojavila tudi v primeru drugih analiz, kjer bi bila njihova uporaba potrebna ali vsaj boljše kot uporaba celičnih linij (imunski odziv in vitro). Možnost, da bi pridobili relevantne rezultate genske ekspresije lokusov MHC v predlaganem modelu, je bila zaradi zgoraj navedenih omejitev zelo majhna. Poleg tega je tovrstna analiza cenovna zelo zahtevna, saj izbrani set genov komercialno še ni na razpolago in bi ga proizvajalec izdelal v omejeni količini na osnovi naših specifikacij («custom made Oligo GEMArray»). Zaradi velike vprašljivosti pričakovanih rezultatov v razpoložljivem modelnem sistemu in v kombinaciji z visoko ceno, se izvedba analize genske ekspresije lokusov MHC ni več zdelo najbolj smiselna. V nadaljevanju raziskave sem se zato osredotočila na nekatere obetavne izsledke o interakcijah proteina PML z drugimi celičnimi in virusnimi proteini iz prvega dela raziskave, ki so prav tako povezani z regulacijo anti-virusnega imunskega odziva. Ta del raziskav je dal tudi nekaj zelo dobrih rezultatov.

## 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Humani virusi papiloma - infekcija, rak in terapija
		<i>ANG</i> Human papillomavirus infection, cancer & therapy
Opis	<i>SLO</i>	V tem preglednem članku smo predstavili trenutno poznavanje delovanja humanih virusov papiloma (HPV) - potek infekcije, virusni življenjski cikel in nastanek rakavih obolenj, povezanih s HPV. Poleg tega smo natančneje obravnavali virusne proteine, ki z gledajo najbolj obetavni za razvoj terapevtikov za zdravljenje virusne infekcije in rakavega obolenja, ki ga povzroča okužba s HPV.
	<i>ANG</i>	In this review paper we present the latest knowledge about human papillomavirus (HPV) infection, HPV life cycle and HPV as a risk factor for cancer. Additionally, we discuss the functions of the viral proteins that appear to be the most appropriate for the development of therapeutics aimed at the treatment of viral infection and virus induced cancers.
Šterlinko, Helena, Bergant, Martina, Banks, Lawrence. Human papillomavirus infection, cancer & therapy. The Indian journal of medical research, 2009,		

	Objavljeno v	vol. 130, no.3, str. 277-285.The Indian journal of medical research, 2009, vol. 130, no.3, str. 277-285
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	1391099
2.	Naslov	SLO Zrele dendritične celice v pozni fazi so še vedno zmožne sprožiti močan alogenski CTL odziv
		ANG Late dendritic cells are still able to evoke a potent alloreactive CTL response
	Opis	SLO Dendritične celice (DC), zrele več kot 20 ur , še vedno sprožijo močan CTL odziv, čeprav se izločanje IL-12 zmanjša. Predpostavljamo, da je pri stimulaciji limfocitov T poleg izločanja IL-12 odločilna tudi koncentracija kostimulacijskih molekul na DC. Vendar so tudi pri zelo visoki koncentraciji kostimulacijskih molekul na DC za aktivacijo CTL odziva še vedno potrebni tudi limfociti T CD4+.
		ANG We showed that DCs matured for over 20 hours can still induce a potent CTL response in spite of their decreased production of IL-12. We suggested that, apart from IL-12 production, concentration of co-stimulatory molecules on DCs is one of the decisive factors affecting their capacity to prime T cells. But even in the case of high concentration of co-stimulatory molecules on DCs, induction of CTLs still depends on CD4+ T cells.
	Objavljeno v	REPNIK, Urška, BERGANT, Martina, WRABER-HERZOG, Branka, JERAS, Matjaž. Late dendritic cells are still able to evoke a potent alloreactive CTL response. Immunobiology (1979), 2008, vol. 213, no. 1, str. 51-64.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	21412647
3.	Naslov	SLO Fuzija poznih endocitotskih veziklov in sposobnost imunske stimulacije hibridomov dendritičnih in tumorskih celic
		ANG Fused late endocytic compartments and immunostimulatory capacity of dendritic-tumor cell hybridomas
	Opis	SLO V tem članku smo poskusili odgovoriti na vprašanje ali je sposobnost imunske stimulacije hibridomov dendritskih in tumorskih celicam odvisna od stopnje fuzije poznih endocitotskih veziklov. Določili smo število fuziranih veziklov, nakar smo fuzirane celice uporabili za stimulacijo naivnih avtolognih limfocitov T. Rezultati so pokazali, da je citotoksični odziv limfocitov T in vitro v korelaciji z odstotkom fuziranih poznih endocitotskih veziklov v populaciji elektrofuziranih hibridomskih celic.
		ANG In this article we investigated whether the level of fused late endocytic compartments affects the immunostimulatory capacity of hybridomas obtained by the electrofusion of dendritic and tumor cells. The level of fused late endocytic compartments was assessed and fused cells were then used for the priming of naive autologous T cells. The results demonstrate that in vitro cytotoxic T cell responses toward tumor cells are enhanced if a higher percentage of fused late endocytic compartments is present in the cell population of electrofused hybridoma cells.
	Objavljeno v	GABRIJEL, Mateja, BERGANT, Martina, KREFT, Marko, JERAS, Matjaž, ZOREC, Robert. Fused late endocytic compartments and immunostimulatory capacity of dendritic-tumor cell hybridomas. J Membr Biol, 2009, letn. 229, št. 1, str. 11-18
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	25624281
4.	Naslov	SLO Modifikacija manjšega plaščnega proteina L2 virusa HPV-16 s proteini SUMO
		ANG Modification of HPV-16 minor capsid protein L2 by SUMO proteins.
	Opis	SLO Na konferenci 25th International Papillomavirus conference smo prikazali povezavo med manjšim plaščnim proteinom L2 humanega virusa papiloma 16 (HPV-16) in sumolacijskim sistemom gostiteljske celice, ki je vključen v modularanje številnih celičnih procesov. Identificirali smo glavno vezavno mesto za SUMO ter pokazali, da je stabilizacija protein L2 ena izmed pomembnejših posledic sumolacije proteina L2. Organizatorji konference in organizacija International Papillomavirus Society so mi na osnovi poslanega povzetka dodelili nagrado IPV Travel Award za udeležbo na konferenci
		On the 25th International Papillomavirus conference was presented how

		ANG	HPV-16 minor capsid protein L2 interacts with host sumoylation system, which is involved in modulation of diverse biological processes. We also identify the major SUMO binding site on L2 protein and showed that stabilization of the L2 might be one of the most important biological consequences of the L2 sumoylation. Organizers of the 25th International Papillomavirus and International Papillomavirus Society (IPV) selected abstract based on the above mentioned results for the IPV Travel Award.
	Objavljeno v		BERGANT, Martina, LIČEN, Mia, BANKS, Lawrence, ŠTERLINKO, Helena. Modification of HPV-16 minor capsid protein L2 by SUMO proteins. V: 25th International Papillomavirus Conference, Clinical & Educational Workshop, May 8-14 2009, Malmö, Sweden. Abstract book.
	Tipologija		1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID		1107195
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO	Sumolacija manjšega plaščnega proteina L2 humanih virusov papiloma (HPV)
		ANG	Modification of HPV minor capsid protein L2 by sumoylation
	Opis	SLO	Na kongresu smo pokazali, da je vezavno mesto za SUMO zelo dobro ohranjeno med različnimi sevi humanih virusov papiloma (HPV). Primerjali smo visoko in nizko rizični tip HPV (HPV-16 and HPV-11) in ugotovili, da sta oba sumolirana, čeprav se razlikujeta tako v jakosti sumolacije kot tudi v vključenosti različnih proteinov SUMO. Opažene razlike v sumolaciji med različnimi tipi HPV bi lahko bile pomembne tudi pri samem poteku infekcije z virusi HPV. Povzetek je bil izbran za ustno predstavitev na kongresu.
		ANG	We showed that SUMO binding site is very conserved among different HPV types. We compared high and low risk HPV types (HPV-16 and HPV-11) and showed that both are clearly sumoylated by all three SUMO proteins, although the level of sumoylation vary significantly between HPV types and also between particular SUMO proteins. Differences in L2 sumoylation between high and low-risk HPV types suggest possible relevance of L2 sumoylation to the progression and outcome of an HPV infection. Abstract based on the above stated scientific data was selected for the oral presentation.
	Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v		BERGANT, Martina, MENCIN, Nina, LIČEN, Mia, BANKS, Lawrence, ŠTERLINKO, Helena. Modification of HPV minor capsid protein L2 by sumoylation. V: GOLIČNIK, 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. 55. []
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID		1230075
2.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	

	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
3.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
4.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

O ozadju številnih obolenj sodobnega časa so nepravilnosti v delovanju imunskega sistema. Regulacija imunskega odziva s celičnimi proteini PML je zaenkrat še izredno slabo poznana, čeprav je vse več dokazov, da se podobni procesi odvijajo tudi v maligno spremenjenem tkivu. Z opravljenimi raziskavami smo dokazali, da je protein PML tarča virusnih proteinov ter da so te interakcije natančno uravnane. Na primeru proteina L2 visokorizičnega in nizkorizičnega seva humanih papilomavirusov (HPV-16 in HPV-11) smo dokazali, da obstajajo celo razlike znotraj posameznih vrst virusov, kar do sedaj še ni bilo znano. Poleg tega smo ugotovili in karakterizirali postranslacijsko modifikacijo-sumolacijo proteina HPV L2 in vpliv tega mehanizma na gostiteljski protein PML, kar je prav tako novo dognanje na področju biologije virusov HPV. Tudi v tem primeru smo ugotovili razlike med različnimi sevi HPV. Predpostavljamo, da se ugotovljeni mehanizmi regulacije virusnih in gostiteljskih proteinov odražajo tudi pri poteku infekcije. Dosedanji izsledki raziskave so prispevali k boljšemu poznavanju biologije humanega



papilomavirusa, ki je v visokem številu prisoten v človeški populaciji in predstavlja resen zdravstveni problem. Nakazali pa smo tudi možne nove mehanizme uravnavanja anti-virusnega imunskega odziva z interakcijo gostiteljskega proteina PML in virusnih proteinov.

ANG

Irregularities in the immune response are critically involved in the pathogenesis of numerous diseases of modern time. Although recent studies show that similar mechanism exist also in tumour cells, PML-related regulation of anti-viral response remains largely unknown. Characterization of PML as an important player in processing and presentation of viral and tumour antigens could benefit the treatment and prophylaxis of these diseases. Our research shows that different viral proteins target PML in a very precise way. We provided evidence that L2 induces a reorganization of PML protein that is human papillomavirus (HPV) type-specific. L2 proteins from low risk (HPV 11) and high-risk (HPV 16) HPV types each target different PML isoforms. We demonstrate for the first time that there are differences in PML targeting even among the same virus type. In addition, we identified in characterized post-translation modification of HPV L2 proteins by SUMO proteins and its affect on the host PML protein, which was not known until now. The differences among HPV types were found also in this case. The mechanisms of viral and host protein regulation found in this study might reflects also in the different outcomes of a virus infection. Results of the study provide an additional insight into the biology of HPV, which are commonly present in the human population and are of high importance for human health. In addition, new mechanisms of the anti-viral immune response regulation by viral and host proteins were suggested.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Dosedanji rezultati raziskovalnega dela o interakcijah med virusnimi proteini in celičnim proteinom PML so osvetlili nekatere mehanizme virusnih infekcij. Tovrstni izsledki so v prvi vrsti pripomogli k boljšemu poznavanju biologije virusa HPV in interakcij med virusnimi proteini in obrambnimi mehanizmi okužene celice.

V prihodnosti bi lahko ti izsledki prispevali k izboljšanju obstoječih metod zdravljenja virusnih in z njimi povezanih rakastih obolenj, oziroma v razvoj novih načinov preventive in zdravljenja. Njihov neposredni pomen za razvoj Slovenije sega predvsem na področje splošnega zdravstvenega varstva in na področje razvoja novih metod zdravljenja virusnih infekcij in z njimi povezanih bolezni.

ANG

Experimental results regarding interaction of viral proteins and host PML proteins have improved the existing knowledge about the mechanisms of viral infections. In the first place, these results contribute to the better understanding of the HPV viral life cycle in of the interactions between viral in host cell during a viral infection. The obtained data could later on contribute to the improvement of existing treatment of viral infections and virus-related cancer diseases as well for establishing new therapeutic and prophylactic procedures. We could foresee the direct impact of these results for Slovenian economy and society in the field of general health care and in development of new, innovative therapeutics and therapies.

## 10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>
	Zastavljen cilj <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>
	Zastavljen cilj <input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	<input type="text"/>

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

**11. Samo za aplikativne projekte!**

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visoko-šolskega izobraževanja</b>					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>					
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>					

**Komentar**

--

**12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki<sup>11</sup>**

1.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje</b>		<b>EUR</b>

	<b>trajanja projekta je znašala:</b>		
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	<b>Komentar</b>		
	<b>Ocena</b>		
2.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	<b>Komentar</b>		
	<b>Ocena</b>		
3.	<b>Sofinancer</b>		
	<b>Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:</b>		<b>EUR</b>
	<b>Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:</b>		<b>%</b>
	<b>Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja</b>		<b>Šifra</b>
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		

	<b>Komentar</b>		
	<b>Ocena</b>		

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

### Podpisi:

Martina Bergant Marušič	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Nova Gorica

19.4.2010

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/117

<sup>1</sup> Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>4</sup> Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

**PRIMER** (v slovenskem jeziku):

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

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

**Objavljeno v:** OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates  $\beta 2$  - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 1920113 [Nazaj](#)

<sup>6</sup> Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.



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

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

<sup>8</sup> 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](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Rubrike izpolnite/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

53-AA-2F-84-17-F4-F2-5E-F5-5E-B0-E7-6E-7A-85-30-3F-6E-39-2F