

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/71



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4252
Naslov projekta	Uporaba klasičnih in modernih molekularnih metod za etiološko opredelitev gastroenteritisov
Vodja projekta	23519 Andrej Steyer
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7887
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 482 Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede 1027 Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije 2334 Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta 3334 NACIONALNI LABORATORIJ ZA ZDRAVJE, OKOLJE IN HRANO
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Akutni gastroenteritis še vedno velja za enega glavnih vzrokov hospitalizacije in zdravniške oskrbe otrok do 6. leta starosti. V opisanem projektu smo na področju gastroenteritisov nameravali ovrednotiti, kolikšno je breme različnih povzročiteljev

drisk pri hospitaliziranih otrocih do 6. leta starosti. S širokospektralnimi detekcijskimi metodami smo poskušali dokazati čim več različnih patogenov (bakterij, virusov in parazitov) in dodatno z naslednjo generacijo sekvenciranja ugotoviti ali so v primerih, kjer nam enteričnega patogena s specifičnimi testi ni uspelo dokazati, povzročitelji morebiti novi porajajoči se virusni predstavniki. Raziskava primerov in kontrol nam je omogočila primerjavo pogostosti raznih povzročiteljev drisk pri zdravih in bolnih otrocih z drisko in s tem ovrednotenje posameznih patogenov pri pojasnjevanju etiologije bolezni. V raziskavo je bilo vključenih 359 primerov in 89 kontrol, od katerih smo ustrezne vzorce za testiranje pridobili le pri 297 primerih in 88 kontrolah. Po izvedbi testiranja z molekularnimi metodami, smo domnevnega povzročitelja uspeli dokazati pri 91,3% primerih, pri čemer so virusi bili najpogostejši (82,5%), bakterije in paraziti pa so bili redkeje zastopani (27,3% in 3,0%). Od posameznih patogenov je izstopal rotavirus skupine A, ki smo ga dokazali pri 55,6% primerih. Z relativno primerjavo virusnega bremena in primerjavo s kontrolno skupino smo ocenili, da parehovirusi niso pomembni kot patogeni pri otrocih z drisko, kar doslej še ni bilo natančneje opredeljeno. Z metagenomskim pristopom smo nepojasnjene primere drisk dodatno zmanjšali na 3,0%, saj smo dokazali nekatere znane in potencialno nove virusne patogene (pikobirnavirusi), ki jih z uporabljenimi specifičnimi molekularnimi testi nismo zajeli. Razvili in optimizirali smo novo metodologijo pri predpripravi vzorcev za metagenomske analize, s katero viruse uspešno koncentriramo in jih hkrati očistimo netačnih nukleinskih kislin.

Zaključen projekt je prispeval pomembne informacije o etiološki vlogi patogenov pri hospitaliziranih otrocih, podprto z natančno molekularno analizo in študijo primerov in kontrol. Natančneje smo definirali shemo mikrobiološke diagnostike, kar bo pripomoglo k hitrejši in učinkovitejši obravnavi bolnikov.

ANG

Acute gastroenteritis is still the leading cause of hospitalization and physician visit for children up to 6 years of age. The aim of our study was to evaluate the burden of disease for specific viral, bacterial and parasitic pathogens in children of this age group. To obtain this data, we performed broad range target testing with molecular methods, the so called syndromic approach, which was suitable for efficient detection of the vast majority of enteric pathogens. In addition, next generation sequencing was planned to be carried out for samples where no pathogen will be detected in order to detect a possible new emerging viral pathogen. The case-control study enabled us to compare the prevalence of specific pathogens in cases with symptoms and healthy controls and to evaluate the role of these pathogens in the disease.

In total, 359 cases and 89 controls were enrolled in this study. Appropriate samples for pathogen detection were obtained from 297 cases and 88 controls. Our molecular testing resulted in a 91.3% pathogen detection rate in cases, with viruses being the most common pathogen group (82.5%, followed by bacteria and parasites in 27.3% and 3.0%, respectively). Group A rotavirus was the leading cause, detected in 55.6% of diarrhoea cases. Although Parechoviruses were detected in 16% of cases, they are not considered as an important pathogen, which was confirmed with relative viral load data and comparison with the control group. According to previous publications, this finding was not clear until now. The diagnostic gap was additionally narrowed from 8.7% to 3.0% after the metagenomic analysis of negative stool samples, finding nucleotide sequences of already known viruses and potential novel viral strain of picobirnaviruses. In addition to this results, we have introduced a new optimized chromatographic method for virus concentration and purification prior to library preparation and next generation sequencing. With the developed method, viruses are purified from other biological material in complex samples enabling high quality and quantity data in NGS output.

Overall, the project described in this report deliver important epidemiological data of gastroenteritis aetiology in hospitalized children, supported by detailed molecular analysis and case-control comparison. The microbiological diagnostic scheme was redefined, which may contribute to the rapid and efficient management of diarrhoea cases.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

V svetovnem merilu je akutni gastroenteritis po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije najpomembnejši vzrok smrti majhnih otrok. Prispeva namreč okoli 25% vseh smrti otrok do 5. leta starosti, kar v absolutnih številkah pomeni 1,5 milijona smrtnih primerov. Nabor mogočih povzročiteljev je širok in zajema številne viruse, bakterije in parazite ter se razlikuje v odvisnosti od geografskega področja. Razlike so zaradi klimatoloških, higienskih, socialno-ekonomskih razlogov, vendar je znano, da je večina smrtnosti zabeležena v manj razvitih državah, predvsem podsaharska Afrika, Južna in Jugovzhodna Azija ter deloma Južna Amerika. V razvitih državah je smrtnost sicer zelo nizka, a je breme bolezni tudi tam visoko, saj so gastroenteritisi med najpogosteje prijavljenimi nalezljivimi boleznimi in predstavljajo pomemben delež hospitalne oskrbe in zdravniške oskrbe otrok. Čeprav za večino povzročiteljev ni zdravila, je podatek o etiologiji pomemben, saj s tem omogočimo racionalnejšo, hitrejšo in kakovostno obravnavo otrok ter omogočimo preprečevanje širjenja nalezljive bolezni. S pridobljenimi podatki o povzročiteljih prispevamo pomembne epidemiološke podatke, ki so osnova za spremljanje nalezljivih bolezni in podlaga za načrtovanje raziskav v smeri razvoja uspešnega cepiva. Trenutno je za preprečevanje akutnega gastroenteritisa na voljo le uspešno cepivo proti rotavirusnim okužbam, ki po več kot 8 letni uporabi v različnih državah po svetu kaže visoko učinkovitost, predvsem tam, kjer je dosežena visoka precepljenost. Poročajo o več kot 90% zaščiti pred hujšimi oblikami gastroenteritisa, opažajo pa zmanjšanje deleža hospitalizacij tudi za druge povzročitelje. V teh okoljih je incidenca rotavirusnih drisk pri otrocih upadla, a se pogosteje pojavljajo drugi povzročitelji.

V svetovnem merilu veljajo enterični virusi za najpogostejše povzročitelje drisk pri otrocih, po pogostosti sledijo bakterije in paraziti. Zato je tudi razumno pričakovati, da bo v delu nepojasnjenih drisk mogoče pričakovati virusne povzročitelje pogosteje kot bakterijske ali parazitske. Delež nepojasnjenih drisk je po raznih objavah različen, med 30% do 70% diagnostični luknji. Delež je odvisen od starostne skupine bolnikov in je največja (tudi do 70%) med starejšimi osebami. Redke študije do sedaj so vključile v testiranje povzročitelje iz vseh treh mikrobnih skupin, saj se večina študij osredotoča na eno ali dve skupini. Še manj je študij primerov in kontrol, pri katerih bi sistematično pregledali pojavljanje širokega nabora patogenov iz vseh treh skupin povzročiteljev.

Namen projekta je bil združiti diagnostično moč klasičnih in modernih metodoloških pristopov pri dokazovanju mikrobnih povzročiteljev drisk ter s prospektivno študijo primerov in kontrol z ustrežno analizo pridobljenih podatkov opredeliti vlogo specifičnih patogenov pri bolezni ter na tak način v največji meri zmanjšati delež nepojasnjenih drisk. Z raziskavi smo poskušali pridobiti dovolj podatkov za vzpostavitev najbolj optimalne diagnostične sheme pri hospitaliziranih otrocih. Pričakovali smo prevladujočo vlogo virusne etiologije, močno zmanjšan delež nepojasnjenih drisk ter z metagenomsko analizo dokaz redkih/novih virusnih povzročiteljev pri primerih z neznano etiologijo. V študijo smo vključevali otroke do 6. leta starosti po predhodnem soglasju staršev. Primere so predstavljali otroci z več kot 3-kratnim odvajanjem tekočega, neformiranega blata v 24 urah, ki so bili sprejeti na Infekcijsko kliniko Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Za izključevanje kroničnih okužb smo izvzeli otroke, pri katerih so znaki vztrajali 10 dni ali več. Otrokom smo odvzeli vzorec periferne krvi in iztrebek. Za oceno teže bolezni smo uporabili točkovni sistem po Vesikariju. V skupino kontrol so bili vključeni otroci brez znakov gastroenteritisa, ki so bili sprejeti na Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo UKC Ljubljana zaradi elektivnega kirurškega posega in vsaj 10 dni pred ter 3 dni po odpustu iz bolnišnice niso razvili bolezenskih znakov driske. Starši otrok, ki so bili vključeni v kontrole so po odpustu izpolnili vprašalnik, v katerem smo preverjali morebiten pojav driske pri otrocih do 7 dni po odpustu iz bolniške oskrbe. Tudi pri kontrolah smo odvzeli vzorec venske krvi in iztrebka za mikrobiološke analize. Vzorce krvi smo potrebovali za morebitno pojasnjevanje patogeneze in serološkega testiranja v primeru dokaza novega povzročitelja. Za raziskavo smo pridobili mnenje etične komisije, ki je ugotovila etično neoporečnost raziskave.

V raziskavo smo v planiranem enoletnem obdobju vključili 359 primerov in 89 kontrol, ki so bili v starostnem obdobju do 72 mesecev (6 let). Od 359 primerov smo vzorec krvi in iztrebka pridobili od 251, samo vzorec krvi od 62, samo iztrebek pa od 46 primerov. Pri kontrolah je bilo nepopolno vzorčenje (samo kri) le pri enem otroku. V mikrobiološko

analizo smo vključili otroke, pri katerih smo pridobili vzorec iztrebka z ali brez odvzetega vzorca krvi (297 primerov, 88 kontrol) V laboratoriju smo iztrebke testirali na široko paleto različnih virusnih, parazitskih in bakterijskih povzročiteljev drisk. Glede na predhodne objavljene raziskave iz Evrope smo se odločili za naslednji nabor: virusni povzročitelji in potencialni patogeni (rotavirus skupine A (RoV), norovirusi iz genske skupine I in II (NoV-I in NoV-II), astrovirus (AstV), adenovirus vrste F (AdVF), sapovirus (SaV), bokavirusi 1-4 (BoV-1 – BoV-4), koronavirusi (CoV), parehovirusi (PeV)), bakterijski patogeni (patogene skupine *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* sp., *Clostridium difficile*), parazitski patogeni (*Cryptosporidium* spp., *Giardia* sp.). Uporabili smo molekularne metode za tarčno določanje specifičnih patogenov, dodatno še antigenske teste za RoV in AdVF ter elektronsko mikroskopijo za virusne povzročitelje ter klasično gojitveno metodo za dokazovanje patogenih bakterij, kar nam je omogočilo primerjavo metod. Pridobljene rezultate smo ovrednotili s statističnimi analizami, s katerimi smo lahko z določeno gotovostjo potrdili rezultate.

Pričakovano smo ugotovili, da so virusi še vedno najpogostejši povzročitelji, saj smo jih dokazali skupno v 82,5% primerih in 15,9% kontrolah, po pogostosti sledijo bakterijske okužbe pri 27,3% primerih in 10,2% kontrolah ter paraziti pri 3,0% primerih in 1,1% kontrolah. Kljub razmeroma nizki precepljenosti proti rotavirusnim okužbam je v Sloveniji še vedno najpogostejši povzročitelj driske RoV, saj smo ga dokazali v kar 55,6% primerov. Presenetljivo je kot drugi najpogosteje dokazan virus pri primerih bil PeV (16,2%) ter nato pričakovano NoV-II (14,8%). Za PeV smo naknadno ocenili, da najverjetneje ne predstavlja pomembnega elementa v patogenezi driske, saj se v večini primerov pojavlja v sočasnih okužbah, najpogosteje z rotavirusi in norovirusi. Hkrati smo z dodatnimi analizami ugotovili, da je relativno v veliko nižji koncentraciji kot ostali pomembni virusni patogeni, npr. RoV, NoV-II ipd. V literaturi se PeV pojavlja kot mogoč patogen pri driskah. Nekateri ga uvrščajo med povzročitelje driske, drugi tezo zavračajo. Naša študija je bila prva doslej, ki je pojavnost PeV umestila v širokospektralni analizi, t.i. sindromskem pristopu pojasnjevanja drisk pri otrocih in v tem kontekstu dokazala, da se PeV sicer pogosto pojavlja v iztrebkih otrok z drisko, a ima najverjetneje postransko vlogo v patogenezi, če sploh. Dokazali smo presenetljivo visok delež mešanih okužb, kar 41,8% pri primerih, veliko manj pri kontrolah (le 2,3%). V pojavnosti posameznih povzročiteljev smo statistično značilno razliko med primeri in kontrolami dokazali zgolj za RoV, AdVF, NoV-II, AstV, *Campylobacter* spp. in *Salmonella* sp.. S širokim pristopom testiranja smo domnevnega patogena uspeli dokazati v 91,2% primerih drisk (271/297). Dodatno smo z metagenomsko analizo 26 negativnih vzorcev potencialne povzročitelje dokazali v 17 vzorcih. Med njimi že znane povzročitelje (NoV, SaV), ki smo jih z našimi testi zgrešili, najverjetneje zaradi genetske variabilnosti. Dokazali smo tudi potencialne povzročitelje, kot so enterovirusi, parehovirusi, adenoviruse vrste C, ki jih nismo zajeli v primarno testiranje. V treh primerih smo ugotovili astroviruse MLB, ki jih naš specifičen molekularni test ni zajemal ter v enem primeru pikobirnavirus, ki je po dosedanjih analizah verjetno predstavnik nove različice znotraj vrste človeških pikobirnavirusov. Pridobili smo le del genomskega nukleotidnega zaporedja, ki nakazuje na to veliko različnost v primerjavi z že objavljenimi različicami. Novega uspešnega celičnega sistema nam še ni uspelo vzpostaviti, saj smo pikobirnaviruse uspeli pomnožiti edino v celični kulturi humanega črevesnega epitelija, a se je uspešnost pomnoževanja z naslednjimi pasažami manjšala, kar kaže na slabo učinkovit celični sistem. Raziskave na tem področju bomo v prihodnje še nadaljevali.

Za redno diagnostiko pri hospitaliziranih otrocih bomo predlagali stopenjsko diagnostiko. V prvi fazi je smotrno uporabiti hkratno testiranje na RoV, NoV-II, AdV, AstV, *Campylobacter* sp. in *Salmonella* sp., saj bi s takim izborom tarč po podatkih iz naše raziskave uspeli pojasniti kar 83,5% primerov. V drugi stopnji predlagamo testiranje na manj pogoste povzročitelje, vključno s patogenimi *E. coli*, NoV-I, SaV, *Cryptosporidium* sp. in *Giardia* sp.. S temi zaključki bomo načrtno spremenili mikrobiološki diagnostični postopek za otroke v preiskovani starostni skupini in s tem izboljšali učinkovito mikrobiološko diagnostiko. V primerjavi obstoječe diagnostike in rezultatov v naši raziskavi (s širokospektralnim molekularnim pristopom) smo opazili bistveno izboljšanje ugotavljanja etiologije, predvsem v primerjavi standardnih gojitvenih tehnik v bakteriologiji in molekularnih metod v naši raziskavi, kjer je bila uspešnost dokazovanja povzročitelja za 50% višja. V okviru teh rezultatov predlagamo molekularno testiranje na

vse predlagane enterične patogene, vendar je potrebna dodatna previdnost pri interpretaciji rezultatov, predvsem v sozvočju kliničnih ugotovitev. S kliničnega vidika ni mogoče razlikovati med okužbami z različnimi povzročitelji. Tudi v naši raziskavi se klinični parametri za ugotavljanje teže bolezni niso bistveno razlikovali med seboj. Edina večja ugotovitev, podprta s statistično pomembno razliko, je bila pogostejša višja vročina (nad 39°C) pri osebah, okuženih s *Salmonella* sp. kot pri osebah okuženih z drugimi povzročitelji ter 6 in več dni trajajoča driska.

Metagenomsko analizo smo delno izvedli pri partnerjih v projektu (Columbia University, New York, ZDA), kjer je bilo izvedeno trettedensko izobraževanje na tem področju (A. Steyer). V okviru metagenomskih raziskav smo optimizirali predpripravo vzorcev iztrebkov in suspenzij celičnih kultur z uporabo kromatografske metode. Z omenjeno predpripravo smo bistveno izboljšali kvaliteto in količino podatkov pri sekvenciranju naslednje generacije, kar je ključnega pomena za uspešno odkrivanje in genomsko analizo mikrobov. Na podlagi tega prispevka smo vzpostavili nova sodelovanja s tujimi partnerji, (Inštitut Robert-Koch, Berlin in IZSLER, Bologna, Italija), s katerimi sodelujemo na raziskavah nedavno odkritega sesalčjega ortoreovirusa, ki so ga tuji partnerji dokazali pri netopirjih, pri nas pa smo ga dokazali kot edinega patogena pri otroku z drisko. Vzpostavili smo intenzivno sodelovanje z izmenjavo znanj na področju serotipizacije, molekularnih metod in našo razvito tehniko predpriprave vzorcev za metagenomsko analizo.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

V opisanem projektu smo dosegli veliko večino zastavljenih ciljev in dodatno izvedli nekatere postopke, ki jih pred začetkom projekta nismo predvideli. Najpomembnejša realizacija se nanaša na uspešno dokazovanje povzročiteljev drisk pri otrocih, saj smo diagnostično neraziskanih primerov zmanjšali na manj kot 10%, ob upoštevanju dodatnih parametrov analiz pa predvidevamo, da smo klinično pomemben podatek o patogenih uspeli dokazati v več kot 83%. Na podlagi rezultatov smo dosegli cilj raziskave in predlagali najbolj optimalen potek stopenjske diagnostike drisk pri hospitaliziranih otrocih v našem okolju. Dokazali smo tudi, da je metagenomski pristop uspešno orodje pri dokazovanju virusnih povzročiteljev, a novega patogena v tej raziskavi nismo odkrili.

Dodaten doprinos projekta je izpopolnjena, nova metoda predpriprave vzorcev za metagenomsko analizo, ki vključuje kromatografsko metodo. S tem hkrati očistimo in skoncentriramo viruse za uspešno in kvalitetno sekvenciranje naslednje generacije, kar smo objavili skupaj s sodelavci v letu 2013 (Steyer et al., J. Clin. Microbiol. 2013;51 (11):3818-25).

Od nerealiziranih točk še ostaja odprt razvoj uspešnega celičnega modela, ki ga nismo uspeli vzpostaviti v času trajanja projekta in s tem tudi natančnejša opredelitev nove različice pikobirnavirusa, ki smo ga dokazali zgolj molekularno in pridobili le del genomskega nukleotidnega zaporedja. Ob uspešni karakterizaciji na molekularnem nivoju in razvoju uspešnega celičnega modela načrtujemo v prihodnje tudi serološko potrditev te okužbe na širši populaciji. Na obeh točkah bodo naše raziskave, kjub zaključenemu projektu, teklo naprej.

V celoti ocenjujemo, da je večinski del programa projekta realiziran, na nekaterih področjih pa celo presežen.

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

Tekom trajanja projekta se raziskovalna skupina ni bistveno spremenila. Edine spremembe so bile zaradi prekinitve delovnega razmerja sodelavcev, pri čemer smo manjkajoče tudi nadomestili. Zaradi reorganizacije RO nekdanjega Inštituta za varovanje zdravja in Zavodov za zdravstveno varstvo se je RO IVZ nadomestila z NLZOH.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	31479769	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Molekularna opredelitev rotavirusnih sevov iz obdobj pred in po uvedbi rotavirusnega cepiva v državi z nizko precepljenostjo
		ANG	Molecular characterization of rotavirus strains from pre- and post-vaccination periods in a country with low vaccination coverage
	Opis	SLO	V Sloveniji je rotavirusno cepivo v uporabi od leta 2007 na ravni prostovoljnega cepljenja in ni financirano s strani zavarovalnice. Delež cepljeni otrok je relativno nizek (pod 27%) in se ne zvišuje. V raziskavi smo predstavili razporeditev rotavirusnih genotipov pri hospitaliziranih otrocih z rotaviruzo v Sloveniji. V molekularno analizo genov za VP4 (VP8*) in VP7 smo izmed najpogostejših genotipov vključili 113 rotavirusnih sevov iz osmih zaporednih sezon (2005/06 - 2012/13). Pogostost rotavirusnih genotipov se je močno spremenila v obdobju po uvedbi cepiva (od 2007-2013). Pogostost genotipa G1P[8] se je znižala iz 74,1% v sezoni 2007/08 na 8,7% v sezoni 2010/11 in ga je nadomestil G4P[8] in G2P[4], ki sta dosegla 52,0% pogostost. V primerjavi molekularnih značilnosti genomskih odsekov VP4 (VP8*) in VP7 smo pri sevih genotipa G1P[8] opazili veliko spremembo. Sevi genotipa G1P[8] pred uvedbo cepiva so filogenetsko spadali v genetsko linijo skupaj s cepilnim sevom cepiva Rotarix. Po uvedbi cepiva se je večina sevov genotipa G1P[8] uvrščala v filogenetsko ločeno linijo, ki je s cepilnim sevom imela nizko nukleotidno (88,1-94,0% za VP7 in 86,6-91,1% za VP8*) in aminokislinsko (93,8-95,2% za VP7 in 85,3-94,6% za VP8*) podobnost. Razlika v teh genetskih linijah se je odražala tudi na različnosti aminoskislinskih zaporedij znotraj antigenih epitopov proteinov VP7 in VP8*.
		ANG	Rotavirus vaccination started in Slovenia in 2007 on a voluntarily basis. The vaccination rate is relatively low (up to 27%) and no increasing trend is observed. We present rotavirus genotype distribution among children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Slovenia. Eight consecutive rotavirus seasons were followed, from 2005/06 to 2012/13, and 113 strains of the most common rotavirus genotypes were randomly selected for molecular characterization of rotavirus VP7 and VP4 (VP8*) genome segments. During the vaccine introduction period, from 2007 to 2013, rotavirus genotype prevalences changed, with G1P[8] decreasing from 74.1% to 8.7% between 2007/08 and 2010/11 seasons, replaced by G4P[8] and G2P[4], with up to 52.0% prevalence. Comparable analysis of VP7 and VP8* genome fragments within G1P[8] genotype lineages revealed considerable differences for rotavirus strains circulating before and during the vaccination period. The G1P[8] rotavirus strains from the pre-vaccination period clustered in a phylogenetic tree within Rotarix - like VP7 and VP8* lineages. However, since 2007, the majority of G1P[8] strains have shifted to distant genetic lineages with lower nucleotide (88.1-94.0% for VP7 and 86.6-91.1% for VP8*) and amino acid (93.8-95.2% for VP7 and 85.3-94.6% for VP8*) identities to the vaccine Rotarix strain. This change also resulted in a different deduced amino acid profile at the major VP7 and VP8* antigenic epitopes.
	Objavljeno v	Elsevier; Infection, genetics and evolution; 2014; Vol. 28; str. 413-425; Impact Factor: 3.264; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.021; WoS: NN; Avtorji / Authors: Steyer Andrej, Sagadin Martin, Kolenc Marko, Poljšak-Prijatelj Mateja	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	2886735	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Nov ortoreovirus pri hospitaliziranem otroku z gastroenteritisom: najvišja podobnost z ortoreovirusi, ki so jih dokazali pri netopirjih v Evropi

		ANG	High similarity of novel orthoreovirus detected in a child hospitalized with acute gastroenteritis to mammalian orthoreoviruses found in bats in Europe
Opis		SLO	Pri pojasnjevanju etiologije gastroenteritisa pri hospitaliziranem otroku z drisko smo dokazali nov reovirus pri ljudeh, ki so ga v istem obdobju dokazali še pri netopirjih v Nemčiji in Italiji. V objavljenem raziskovalnem članku smo prikazali hiter in učinkovit pristop pri dokazovanju virusov v iztrebkih bolnikov z drisko neznane etiologije z uporabo klasičnih viroloških in moderne molekularne metode (naslednje generacije sekvenciranja, NGS). Opisali smo tudi nov princip predpriprave kliničnega vzorca, koncentriranje in čiščenje virusov s kromatografsko metodo, ki omogoča najboljši izplen tarčnih nukleotidnih zaporedij pri naslednji generaciji sekvenciranja.
		ANG	A novel orthoreovirus was isolated from stool sample of a child, hospitalized for acute gastroenteritis, sharing the highest similarity to recently described strains in Italian and German bats. A successful approach was described, combining classical methods in virology and modern molecular method (next generation sequencing, NGS), for effective and timely diagnostics of viral infections. In addition, novel approach was presented for sample pre-treatment, including concentrating and purifying of viruses with a chromatographic method, enabling improved target nucleic acid recovery in NGS.
Objavljeno v	American Society for Microbiology.; Journal of clinical microbiology; 2013; Vol. 51, no. 11; str. 3818-3825; Impact Factor: 4.232; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.334; A': 1; WoS: QU; Avtorji / Authors: Steyer Andrej, Gutierrez-Aguirre Ion, Kolenc Marko, Koren Simon, Kutnjak Denis, Pokorn Marko, Poljšak-Prijatelj Mateja, Rački Nejc, Ravnikar Maja, Sagadin Martin, Fratnik Steyer Adela, Toplak Nataša		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
3.	COBISS ID	30419417	Vir: COBISS.SI
Naslov		SLO	Človeški koronavirusi, dokazani v sočasno odvzetih kliničnih vzorcih blata in brisa nosnega žrela pri hospitaliziranih otrocih z gastroenteritisom
		ANG	Detection of human coronaviruses in simultaneously collected stool samples and nasopharyngeal swabs from hospitalized children with acute gastroenteritis
Opis		SLO	V raziskavi primerov in kontrol smo hoteli pojasniti vlogo koronavirusov pri otrocih z gastroenteritisom. V preiskavo je bilo vključenih 260 primerov in 157 kontrol (zdravih otrok). Koronaviruse smo dokazovali v vzorcih brisa nosnega žrela in v iztrebkih otrok z molekularnimi metodami. Ugotovili smo, da se koronavirusi pojavljajo pogosteje pri otrocih z drisko kot pri zdravih kontrolah (23/260, 8.8% pri primerih in 4/151, 2.6% pri kontrolah; OR 3.3; 95% interval zaupanja, CI 1.3–10.0; P = 0.01). Zaradi višje pojavnosti koronavirusov v vzorcih respiratornega trakta in hkratne detekcije dodatnih virusnih patogenov v iztrebkih skupaj s koronavirusi, sklepamo, da imajo koronavirusi le manjšo vlogo pri gastroenteritisih otrok do 6. leta starosti.
		ANG	The objective of our study was to assess the significance of HCoVs in the etiology of acute gastroenteritis (AGE) in children <6 years of age. Stool samples and nasopharyngeal (NP) swabs collected from 260 children hospitalized for AGE and 157 otherwise healthy control children were tested for the presence of four HCoVs using molecular methods. HCoVs were more frequent in patients with AGE than in controls (23/260, 8.8% versus 4/151, 2.6%; odds ratio, OR 3.3; 95% confidence interval, CI 1.3–10.0; P = 0.01). Although HCoVs were more frequently detected in patients with AGE than in the control group, high prevalence of HCoVs in NP swabs compounded by their low occurrence in stool samples and

		detection of other viruses in stool samples, indicate that HCoVs probably play only a minor role in causing gastrointestinal illness in children <6 years old.				
	Objavljeno v	Biomed Central.; Virology journal; 2013; Vol. 10, art. no. 46; str. [1-12]; Impact Factor: 2.089; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.341; WoS: ZE; Avtorji / Authors: Jevšnik Monika, Steyer Andrej, Zrim Tamara, Pokorn Marko, Mrvič Tatjana, Grosek Štefan, Strle Franc, Lusa Lara, Petrovec Miroslav				
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek				
4.	COBISS ID	29078745 Vir: COBISS.SI				
	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Raznovrstnost in zoonotski potencial prašičjih in govejih rotavirusov v Evropi.</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Diversity and zoonotic potential of rotaviruses in swine and cattle across Europe</td> </tr> </table>	SLO	Raznovrstnost in zoonotski potencial prašičjih in govejih rotavirusov v Evropi.	ANG	Diversity and zoonotic potential of rotaviruses in swine and cattle across Europe
SLO	Raznovrstnost in zoonotski potencial prašičjih in govejih rotavirusov v Evropi.					
ANG	Diversity and zoonotic potential of rotaviruses in swine and cattle across Europe					
	Opis	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td> <p>Rotavirusi skupine A lahko okužijo ljudi in živali in občasno prečkajo medvrstno prepreko ter s tem omogočijo vnos novega genotipa v populacijo. Pojavnost in vpliv zoonotskih prenosov nista popolnoma pojasnjena, saj predvsem pri živalskih vrstah ni vzpostavljeno spremljanje rotavirusnih sevov. V raziskavi poročamo o pojavnosti, genetski raznolikosti in molekularni epidemiologiji rotavirusov, dokazanih pri prašičih in govedu v 6 evropskih državah. Od 2003 do 2007 smo zbrali 1101 vzorcev prašičev in več kot 2000 vzorcev goveda. Vključene so bile zdrave živali in tiste z drisko, vzorce katerih smo analizirali na prisotnost rotavirusov. Opisali smo rotavirusne genotipe G in P in njihova nukleotidna zaporedja vključili v filogenetske analize. Rotaviruse smo dokazali v 43% vzorcev goveda in 14% vzorcev prašičev. Pri govedu smo dokazali 10 različnih kombinacij G-P genotipov, najpogostejša sta bila genotipa G6P[11] in G6P[5]. Pri prašičih smo dokazali bistveno več različnih kombinacij genotipov G-P (n=21), pri čemer ni bilo najpogostejšega, izstopajočega genotipa, ki bi bil prisoten po vsej Evropi. Opisali smo tudi nove genotipe P[27] in P[32]. V filogenetski analizi smo dokazali, da se prašičji in človeški rotavirusni sevi prepletajo, medtem ko goveji rotavirusni sevi tvorijo ločeno filogenetsko vejo. v raziskavi smo ugotovili veliko variabilnost rotavirusov pri prašičih in govedu in velik zoonotski potencial rotavirusov pri omenjenih živalskih vrstah.</p> </td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td> <p>Group A rotaviruses can infect both humans and animals. Individual rotavirus strains can occasionally cross species barriers and might hereby contribute to the emergence of new genotypes in heterologous hosts. The incidence and impact of zoonotic rotavirus are not well defined, and one reason for this is a lack of data about strains circulating in suspected reservoir animal hosts. In this study we report the incidence, genetic diversity, and molecular epidemiology of rotaviruses detected in domestic cattle and swine in 6 European countries. From 2003 to 2007, 1101 and more than 2000 faecal specimens were collected from swine and cattle, both healthy and diarrhoeic, and tested for rotaviruses. Viruses from positive stools were genotyped and a subset of strains was characterized by nucleotide sequencing and phylogenetic analysis of the VP7 (G) and VP4 (P) genes. Rotaviruses were detected in 43% of bovine samples and in 14% of porcine samples. In cattle, 10 different combinations of G and P types were identified and the most common strains were G6P₁₁ and G6P₅. In swine, the number of identified G-P combinations was higher (n=21), however, no single combination was predominant across Europe. Newly described genotype specificities, P₂₇ and P₃₂, were identified in swine. When compared at the nucleotide sequence level, the identified porcine rotavirus strains and contemporary human strains grouped together</p> </td> </tr> </table>	SLO	<p>Rotavirusi skupine A lahko okužijo ljudi in živali in občasno prečkajo medvrstno prepreko ter s tem omogočijo vnos novega genotipa v populacijo. Pojavnost in vpliv zoonotskih prenosov nista popolnoma pojasnjena, saj predvsem pri živalskih vrstah ni vzpostavljeno spremljanje rotavirusnih sevov. V raziskavi poročamo o pojavnosti, genetski raznolikosti in molekularni epidemiologiji rotavirusov, dokazanih pri prašičih in govedu v 6 evropskih državah. Od 2003 do 2007 smo zbrali 1101 vzorcev prašičev in več kot 2000 vzorcev goveda. Vključene so bile zdrave živali in tiste z drisko, vzorce katerih smo analizirali na prisotnost rotavirusov. Opisali smo rotavirusne genotipe G in P in njihova nukleotidna zaporedja vključili v filogenetske analize. Rotaviruse smo dokazali v 43% vzorcev goveda in 14% vzorcev prašičev. Pri govedu smo dokazali 10 različnih kombinacij G-P genotipov, najpogostejša sta bila genotipa G6P[11] in G6P[5]. Pri prašičih smo dokazali bistveno več različnih kombinacij genotipov G-P (n=21), pri čemer ni bilo najpogostejšega, izstopajočega genotipa, ki bi bil prisoten po vsej Evropi. Opisali smo tudi nove genotipe P[27] in P[32]. V filogenetski analizi smo dokazali, da se prašičji in človeški rotavirusni sevi prepletajo, medtem ko goveji rotavirusni sevi tvorijo ločeno filogenetsko vejo. v raziskavi smo ugotovili veliko variabilnost rotavirusov pri prašičih in govedu in velik zoonotski potencial rotavirusov pri omenjenih živalskih vrstah.</p>	ANG	<p>Group A rotaviruses can infect both humans and animals. Individual rotavirus strains can occasionally cross species barriers and might hereby contribute to the emergence of new genotypes in heterologous hosts. The incidence and impact of zoonotic rotavirus are not well defined, and one reason for this is a lack of data about strains circulating in suspected reservoir animal hosts. In this study we report the incidence, genetic diversity, and molecular epidemiology of rotaviruses detected in domestic cattle and swine in 6 European countries. From 2003 to 2007, 1101 and more than 2000 faecal specimens were collected from swine and cattle, both healthy and diarrhoeic, and tested for rotaviruses. Viruses from positive stools were genotyped and a subset of strains was characterized by nucleotide sequencing and phylogenetic analysis of the VP7 (G) and VP4 (P) genes. Rotaviruses were detected in 43% of bovine samples and in 14% of porcine samples. In cattle, 10 different combinations of G and P types were identified and the most common strains were G6P₁₁ and G6P₅. In swine, the number of identified G-P combinations was higher (n=21), however, no single combination was predominant across Europe. Newly described genotype specificities, P₂₇ and P₃₂, were identified in swine. When compared at the nucleotide sequence level, the identified porcine rotavirus strains and contemporary human strains grouped together</p>
SLO	<p>Rotavirusi skupine A lahko okužijo ljudi in živali in občasno prečkajo medvrstno prepreko ter s tem omogočijo vnos novega genotipa v populacijo. Pojavnost in vpliv zoonotskih prenosov nista popolnoma pojasnjena, saj predvsem pri živalskih vrstah ni vzpostavljeno spremljanje rotavirusnih sevov. V raziskavi poročamo o pojavnosti, genetski raznolikosti in molekularni epidemiologiji rotavirusov, dokazanih pri prašičih in govedu v 6 evropskih državah. Od 2003 do 2007 smo zbrali 1101 vzorcev prašičev in več kot 2000 vzorcev goveda. Vključene so bile zdrave živali in tiste z drisko, vzorce katerih smo analizirali na prisotnost rotavirusov. Opisali smo rotavirusne genotipe G in P in njihova nukleotidna zaporedja vključili v filogenetske analize. Rotaviruse smo dokazali v 43% vzorcev goveda in 14% vzorcev prašičev. Pri govedu smo dokazali 10 različnih kombinacij G-P genotipov, najpogostejša sta bila genotipa G6P[11] in G6P[5]. Pri prašičih smo dokazali bistveno več različnih kombinacij genotipov G-P (n=21), pri čemer ni bilo najpogostejšega, izstopajočega genotipa, ki bi bil prisoten po vsej Evropi. Opisali smo tudi nove genotipe P[27] in P[32]. V filogenetski analizi smo dokazali, da se prašičji in človeški rotavirusni sevi prepletajo, medtem ko goveji rotavirusni sevi tvorijo ločeno filogenetsko vejo. v raziskavi smo ugotovili veliko variabilnost rotavirusov pri prašičih in govedu in velik zoonotski potencial rotavirusov pri omenjenih živalskih vrstah.</p>					
ANG	<p>Group A rotaviruses can infect both humans and animals. Individual rotavirus strains can occasionally cross species barriers and might hereby contribute to the emergence of new genotypes in heterologous hosts. The incidence and impact of zoonotic rotavirus are not well defined, and one reason for this is a lack of data about strains circulating in suspected reservoir animal hosts. In this study we report the incidence, genetic diversity, and molecular epidemiology of rotaviruses detected in domestic cattle and swine in 6 European countries. From 2003 to 2007, 1101 and more than 2000 faecal specimens were collected from swine and cattle, both healthy and diarrhoeic, and tested for rotaviruses. Viruses from positive stools were genotyped and a subset of strains was characterized by nucleotide sequencing and phylogenetic analysis of the VP7 (G) and VP4 (P) genes. Rotaviruses were detected in 43% of bovine samples and in 14% of porcine samples. In cattle, 10 different combinations of G and P types were identified and the most common strains were G6P₁₁ and G6P₅. In swine, the number of identified G-P combinations was higher (n=21), however, no single combination was predominant across Europe. Newly described genotype specificities, P₂₇ and P₃₂, were identified in swine. When compared at the nucleotide sequence level, the identified porcine rotavirus strains and contemporary human strains grouped together</p>					

		phylogenetically, whereas bovine rotavirus strains formed separate clades. These data demonstrate large genetic diversity of porcine and bovine rotavirus strains across Europe, and suggest that livestock herds may serve as potential reservoirs for human infections.
	Objavljeno v	Elsevier; Veterinary Microbiology; 2012; Vol. 156, iss. 3/4; str. 238-245; Impact Factor: 3.127; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 0.981; A": 1; A': 1; WoS: QU, ZC; Avtorji / Authors: Midgley Sofie E., Bányai Krisztián, Buesa Javier, Poljšak-Prijatelj Mateja, Steyer Andrej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	30182617 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Genomska analiza govejega rotavirusnega seva G6P[11] dokazanega pri otroku z gastroenteritisom. <i>ANG</i> Whole genome sequence analysis of bovine G6P[11] rotavirus strain found in a child with gastroenteritis
	Opis	<i>SLO</i> V raziskavi rotavirusnih genotipov v Sloveniji smo dokazali goveji rotavirusni sev G6P[11] pri 5-mesečnem otroku z gastroenteritisom. Sev smo vključili v analizo celotnega genoma in določili genomsko sestavo G6-P[11]-I2-R2-C2-M2-A13-N2-T6-E2-H3, ki odraža značilnosti govejih rotavirusnih sevov. Živalski izvor govejega rotavirusnega seva smo potrdili z natančno filogenetsko analizo vseh genomskih odsekov vsi so bili najbolj podobni govejim rotavirusnim sevom. Omenjena raziskava je prva, ki opisuje analizo celotnega genoma rotavirusnega seva z genotipsko kombinacijo G6P[11] in prvi opisan primer tega genotipa, dokazanega pri človeku. <i>ANG</i> During the rotavirus strain surveillance in Slovenia, G6P[11] bovine rotavirus strain was detected in a 5 months old boy with gastroenteritis. The strain was enrolled in a whole genome sequence analysis to determine its genome segment composition and genetic characteristics. Genotype composition for the whole genome was G6-P[11]-I2-R2-C2-M2-A13-N2-T6-E2-H3, reflecting similarities with bovine rotavirus strains. The bovine origin of the strain was confirmed in all genome segments, showing the highest nucleotide identity with bovine rotavirus strains and clustering together with bovine rotavirus strains in phylogenetic analysis. This is the first bovine G6P[11] rotavirus strain with the whole genome analysis and the first report on rotavirus G6P[11] genotype detected in humans.
	Objavljeno v	Elsevier; Infection, genetics and evolution; 2013; Vol. 13; str. 89-95; Impact Factor: 3.264; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.021; WoS: NN; Avtorji / Authors: Steyer Andrej, Sagadin Martin, Kolenc Marko, Poljšak-Prijatelj Mateja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	28690649 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Poenotenje nomenklature rotavirusov kot jo predlaga Mednarodna skupina za klasifikacijo rotavirusov <i>ANG</i> Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG)
		Aprila 2008 smo razvili sistem klasifikacije rotavirusov skupine A na podlagi nukleotidnega zaporedja vseh 11 odsekov rotavirusnega genoma. Sistem

Opis	SLO	<p>klasifikacije omogoča dodelitev genotipa vsakemu genomskemu odseku glede na postavljene mejne vrednosti nukleotidnih podobnosti med različnimi genotipi in s tem vsakemu sevu dodelimo nov genotipski opis v obliki Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx. Mednarodna skupina za klasifikacijo rotavirusov (RCWG – iz angl. Rotavirus Classification Working Group) je sestavljena iz priznanih raziskovalcev s tega področja, ki bodo vzdrževali, obnavljali in nadgrajevali sistem z opredeljevanjem novih odkritih rotavirusnih genotipov. Od ustanovitve je skupina potrdila že kar 51 novih genotipov: za VP7 (G20-G27), VP4 (P[28]-P[35]), VP6 (I12-I16), VP1 (R5-R9), VP2 (C6-C9), VP3 (M7-M8), NSP1 (A15-A16), NSP2 (N6-N9), NSP3 (T8-T12), NSP4 (E12-E14) in za NSP5/6 (H7-H11), dokazanih pri človeku, govedu, prašičih, konjih, miši, puranih, fazanih, netopirjih in drugih. Z naraščajočo bazo podatkov rotavirusnih genomov je potrebna tudi standardizirana nomenklatura. RCWG za vsak rotavirusni sev predlaga naslednjo nomenklaturno obliko: RV skupina/vrsta gostitelja/država izvora/ime seva/leto opisa/genotipa G- in P. V sodelovanju z National Center for Biotechnology Information (NCBI) razvijamo tudi specifičen protokol za vnos rotavirusnih nukleotidnih in aminokislinskih zaporedij v gensko banko. S tem bomo omogočili enovito objavo podatkov o rotavirusnih sevih, skupaj z genetskimi informacijami za posamezen odsek (neobvezno) in epidemiološkimi in kliničnimi podatki. Standardizirana nomenklatura in sodelovanje z NCBI bo omogočalo večjo uporabnost orodij za iskanje in analiziranje genomskih podatkov rotavirusov.</p>
	ANG	<p>In April 2008, a nucleotide-sequence-based, complete genome classification system was developed for group A rotaviruses (RVs). This system assigns a specific genotype to each of the 11 genome segments of a particular RV strain according to established nucleotide percent cutoff values. Using this approach, the genome of individual RV strains are given the complete descriptor of Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx. The Rotavirus Classification Working Group (RCWG) was formed by scientists in the field to maintain, evaluate and develop the RV genotype classification system, in particular to aid in the designation of new genotypes. Since its conception, the group has ratified 51 new genotypes: as of April 2011, new genotypes for VP7 (G20-G27), VP4 (Pš28đ-Pš35đ), VP6 (I12-I16), VP1 (R5-R9), VP2 (C6-C9), VP3(M7-M8), NSP1 (A15-A16), NSP2 (N6-N9), NSP3 (T8-T12), NSP4 (E12-E14) and NSP5/6 (H7-H11) have been defined for RV strains recovered from humans, cows, pigs, horses, mice, South American camelids (guanaco), chickens, turkeys, pheasants, bats and a sugar glider. With increasing numbers of complete RV genome sequences becoming available, a standardized RV strain nomenclature system is needed, and the RCWG proposes that individual RV strains are named as follows: RV group/species of origin/country of identification/common name/year of identification/G- and P-type. In collaboration with the National Center for Biotechnology Information (NCBI), the RCWG is also working on developing a RV-specific resource for the deposition of nucleotide sequences. This resource will provide useful information regarding RV strains, including, but not limited to, the individual gene genotypes and epidemiological and clinical information. Together, the proposed nomenclaturesystem and the NCBI RV resource will offer highly useful tools forinvestigators to search for, retrieve, and analyze the ever-growing volume of RV genomic data.</p>
Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
Objavljeno v		Springer; Archives of virology; 2011; Vol. 156, no. 8; str. 1397-1413; Impact Factor: 2.111;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.513; WoS: ZE; Avtorji / Authors: Matthijnssens Jelle, Ciarlet Max, McDonald Sarah M., Attoui Houssam, Bányai Krisztián, Brister J. Rodney, Buesa Javier, Esona Mathew D., Estes Mary K., Gentsch Jon R., Steyer Andrej

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	29045465	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Prepletanje človeških in živalskih rotavirusov
		ANG	The interplay of human and animal rotaviruses
	Opis	SLO	Rotavirusi so glavni povzročitelji akutnega gastroenteritisa pri otrocih do 5. leta starosti. V svetovnem merilu veljajo rotavirusne okužbe tudi za enega od najpogostejših vzrokov smrti otrok v tej skupini, saj je po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije 453.000 smrti otrok iz tega vzroka. V preglednem predavanju smo predstavili zoonotski potencial rotavirusov, njihovo raznolikost pri ljudeh in živalih, dosedanja dognanja o medvrstnih prenosih in genetskih mehanizmih povezanih s pojavljanjem variabilnosti.
		ANG	Rotaviruses are the main infectious agent of acute gastroenteritis in children under the age of 5 years. Worldwide, rotaviruses are responsible for high mortality in this age group as World Health Organization estimate 453.000 deaths to be caused by rotavirus infection. In this lecture we present a review of the zoonotic potential of rotaviruses, their diversity found in human and animal rotavirus strains and findings of interspecies transmission studies and genetic mechanisms influencing the high viral variability in nature.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 82; Avtorji / Authors: Steyer Andrej, Poljšak-Prijatelj Mateja	
	Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)	
3.	COBISS ID	31472601	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uporaba monolitne kromatografije CIM za obogatitev virusov pred analizo z naslednjo generacijo sekvenciranja (NGS)
		ANG	Application of CIM monolithic chromatography to enrich viral targets before NGS experiment
	Opis	SLO	Zmožnost odkrivanja novih virusov je z vpeljavo in hitrim razvojem variant naslednje generacije sekvenciranja dobilo nov razmah. Kljub veliki količini podatkov, ki jih lahko dobimo s to molekularno metodo, je težava pri odkrivanju in označevanju virusov razmeroma nizka koncentracija tarčnih virusnih zaporedij med ogromno količino gostiteljske nukleinske kisline. Koncentriranje virusnih tarč in odstranjevanje gostiteljske nukleinske kisline je zato še vedno velik izziv za raziskovalce. Nosilci CIM monolitne kromatografije so že uspešno uporabili pri čiščenju in/ali koncentriranju različnih rastlinskih, človeških in živalskih virusov. V prispevku smo prikazali prednost uporabe CIM monolitne kromatografije pri obogatitvi reovirusov v različnih vzorcih (iztrebek in suspenzija celične kulture) pred sekvenciranjem na platformi Ion Torrent. Dokazali smo, da vpeljavo CIM kromatografije z gradientnim spiranjem omogoča koncentriranje virusov in bistveno zmanjša delež neželenih nukleotidnih zaporedij, kar vpliva na boljšo analizo podatkov po sekvenciranju. Dokazali smo, da z vpeljavo CIM kromatografije usmerimo analizo naslednje generacije sekvenciranja v tarčne virusne podatke.

		ANG	simultaneous enrichment of viruses still remains a challenge. CIM monoliths are chromatographic supports that have been successfully used for the purification and/or concentration of different plant, human and animal viruses. In this work we assessed the potential advantages of using CIM monoliths to enrich a putative reoviruses present in different samples (stool and cell culture supernatant) before applying them to NGS in a Ion Torrent platform. The inclusion of a CIM purification step using a gradient elution resulted in an increase of the virus specific reads linked to a decrease in background nucleic acids, which facilitated the post sequencing data analysis. Such virus enriching strategy using CIM monoliths proved to have the potential of improving virus oriented NGS applications and thus it will also be tested for other virus cases and NGS platforms.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	s. n.]; Book of abstracts; 2014; Str. 33; Avtorji / Authors: Gutierrez-Aguirre Ion, Kutnjak Denis, Rački Nejc, Steyer Andrej, Poljšak-Prijatelj Mateja, Toplak Nataša, Koren Simon, Ravnikar Maja	
	Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
4.	COBISS ID	31024089	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Možnosti nadgradnje obstoječe virusne diagnostike gastroenteritisov z naslednjo generacijo sekvenciranja
		ANG	Upgrading of current viral diagnostics in gastroenteritis cases with next generation sequencing
	Opis	SLO	Gastroenteritis še vedno velja za glavni vzrok smrti otrok v državah v razvoju in glavni vzrok hospitalizacije v razvitih predelih sveta. Kljub velikim napredkom v diagnostični mikrobiologiji je po ocenah raziskovalcev okoli 30% vseh primerov napojasnjenih. V našem prispevku smo prikazali pomen uvedbe in uporabe naslednje generacije sekvenciranja (NGS), v diagnostiko gastroenteritisov z namenom zožanja diagnostične praznine. Vzorce iztrebkov obolelih in hospitaliziranih otrok smo testirali s specifičnimi testi na številne znane virusne, bakterijske in parazitske povzročitelje bolezni. V metagenomsko analizo smo vključili le tiste, pri katerih nismo uspeli dokazati povzročitelja. Od 292 testiranih vzorcev smo s specifičnimi testi povzročitelje uspeli dokazati pri 90,75%. Dodatno smo z metagenomskim pristopom pri 14 vzorcih (4,8%) dokazali morebitne virusne patogene. Odkrili smo predvsem genetske različice znanih enterovirusov, norovirusov, sapovirusov, astrovirusov in verjetni nov kandidat za vrsto pikobinavirusov. Za nov pikobirnavirus so potrebne še klinične in prevalenčne raziskave, s katero bomo ugotovili pomen virusa pri gastroenteritisih. Dokazali smo, da je NGS pomembno orodje pri odkrivanju in v prihodnje tudi v diagnostiki virusov, saj nam nudi zadostno občutljivost, specifičnost in širokospektralnost.
		ANG	Gastroenteritis is still one of the major cause of childhood mortality in developing countries and the leading cause of hospitalizations in developed countries. Despite improvements in microbiological diagnostic procedures, an estimated 30% of all cases remain undiagnosed. The aim of the presented work was to show a practical case of the new molecular technique, next generation sequencing (NGS), introduced in gastroenteritis diagnostics to fill the diagnostic gap. Stool samples of hospitalized children were screened for most prevalent bacterial, parasitic and viral causes using pathogen specific molecular methods. Only negative samples were included in metagenomic analysis. In total 292 stool samples were screened in our study and in 90.75% of them the etiology was determined successfully, using pathogen-specific molecular tests. In 14 additional samples (4.8%) a possible viral cause was detected after the next-generation sequence and bioinformatics analysis. We found genetic variants of recombinant enteroviruses, noroviruses, sapoviruses, novel astroviruses and a new

		candidate species of picobirnavirus in stool samples that were of indeterminate etiology. Subsequent clinical studies are now required to determine the prevalence and disease association of these viruses. We have shown in our study that Next Generation Sequencing is an important tool in pathogen discovery and viral diagnostics, as no other method combines satisfactory sensitivity, specificity and »catch all« approach.
Šifra	F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Book of abstracts; 2013; Str. 54; Avtorji / Authors: Steyer Andrej, Duraisamy Raja, Kolenc Marko, Poljšak-Prijatelj Mateja, Grosek Štefan, Pokorn Marko, Mrvič Tatjana, Strle Franc, Kapoor Amit, Lipkin Ian W.	
Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

1. Ob 20. letnici študija mikrobiologije je Biotehniška fakulteta podelila priznanje dr. Andreju Steyerju za vidne dosežke na strokovnem področju
2. Izjemni dosežek, ki smo ga navedli v poročilu projekta za leto 2013 je s strani ARRS bil izbran med najpomembnejše dosežke s področja medicine za leto 2013.
3. Dr. Marija Trkov sodeluje v projektu Molecular surveillance pilot for Food and Waterborne Diseases and Zoonoses (FWD) v okviru Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (ECDC) in vključena v molekularno bazo ECDC Tessy MSS (molecular surveillance service)

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine³

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Raziskava, ki smo jo izvedli je ena prvih, ki je skupaj s sindromskim pristopom obravnave otrok z drisko vključila še kontrolno skupino in z metagenomsko analizo nepojasnjenih primerov z drisko omogočila v doslej najvišjem odstotku dokazati povzročitelje bolezni. Hkrati smo uspeli dokazati, da določeni patogeni v tej starostni skupini niso pomembni kot povzročitelji drisk, čeprav se v vzorcih pojavljajo v razmeroma velikem deležu (npr. 16,2% PeV in 8,1% C. difficile). Naša raziskava je odprla tudi nova vprašanja v zvezi z mešanimi okužbami in vlogo specifičnih patogenov v sočasni okužbi. V tej smeri bo potrebno še veliko dodatnega raziskovanja. Kot omenjeno že v nekaterih predhodnih objavah s tega področja, smo dokazali, da je pri pojasnjevanju etiologije pomemben podatek tudi ocena koncentracije posameznih virusnih patogenov, ali vsaj relativna ocena s primerjavo vrednosti Cq med posameznimi patogeni. Nakazali smo možnost posodobitve metodologije molekularne diagnostike z vpeljavo različice digitalnega PCR, s katerim bi veliko bolj zanesljivo lahko opredelili zastopanost posameznih patogenov v vzorcu iztrebka. Rezultati naše raziskave so uporabni za širše območje Evrope, saj nakazujejo pogostost določenih patogenov, ki jih je potrebno v obravnavi otroka z drisko diagnosticirati prednostno. Hkrati smo z optimizacijo nove, inovativne metode na področju predpriprave vzorcev za metagenomske analize uvedli večjo gotovost za kvalitetno metagenomsko analizo zelo kompleksnih vzorcev v katerih se nahajajo virusi.

ANG

This study is one of the rare syndromic approach studies, including specific molecular tests as well as metagenomic analysis of undiagnosed cases in a prospective, hospital based case-control study. The rate of pathogen detection in this study is the highest reported in the literature. It was also shown that some potential pathogens detected in relatively high proportions (e.g. Parechoviruses in 16.2% and C. difficile in 8.1%) are probably not involved directly in diarrhoea in this early childhood period. Our project result trigger some additional questions regarding a high proportion of mixed infection and the role of individual pathogens in

concurrent infections, requiring additional research on this topic. We have confirmed speculations in previous publications, that quantitative data, or relative abundance data on specific viral pathogen, is an important information in aetiology determination. In this sense we have indicated a possibility for introduction of a novel molecular methodology, digital PCR, in the molecular diagnostics. This could improve the reliability regarding the role of specific pathogen in the disease for such a complex samples.

Our findings are important for the wider European region and could be implemented in microbiological diagnostics, as it indicates the prevalence of specific pathogens which should be included preferentially in a rapid and reliable diagnostics procedure for hospitalized children with diarrhoea up to 6 years of age. In addition, one of the main deliverables of our work is the innovative sample pre-treatment for NGS analysis, which introduces higher quality of NGS data in virus research using complex biological samples, like stool

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Za slovenski prostor je raziskava v našem projektu zelo pomembna, saj tovrstnih raziskav še ni bilo izvedenih. Rezultati projekta zelo jasno nakazujejo kateri so najpomembnejši patogeni, ki jih morajo infektologi upoštevati, kateri mikrobní povzročitelji so prisotni, a ne pomembni pri patogenezi in kakšna je najboljša optimalna kombinacija specifičnih mikrobov za uspešno mikrobiološko diagnostiko drisk pri hospitaliziranih otrocih. Doslej smo za tovrstno delo upoštevali zgolj sistematičen pregled objav s tega področja iz Evrope in sveta. Tokrat smo prvič pridobili te pomembne podatke, ki bi lahko vplivale na kvalitetno delo infektologov, pediatrov predvsem pa mikrobioloških diagnostičnih laboratorijev. Rezultati raziskave so lahko podlaga za razširitev pojasnjevanja etiologije drisk tudi pri otrocih, ki so v domači oskrbi in zaradi težav obiščejo (ali ne) le izbranega pediatra na primarni ravni.

Pri razvoju nove metode za predpripravo vzorcev v metagenomskih analizah smo vključili kromatografsko metodo, ki jo razvija slovensko biotehnoško podjetje. Uspešna uporaba te metode je dobra promocija slovenskega znanja in bo doprinesla k boljši prepoznavnosti visokotehnoških proizvodov iz Slovenije.

ANG

This is the first case-control study with a systematic approach to determine diarrhoea aetiology in hospitalized children in Slovenia. With our results, it is clearly shown, what are the most important pathogens in the study population, which potential pathogens are present in stool samples but have no major role in the disease and what is the optimal target combination to be tested in the frontline for the aetiology determination in diarrhoea cases. This should be considered in the future by infectologists. Till now, we have followed such data in studies performed in other European countries and worldwide, but this is the first time that we gathered such important data in our environment. This could be the basis for improving the quality of work and collaboration between infectologists, paediatricians and most important diagnostic laboratories in medical microbiology. This data could be also used as a baseline for further research in aetiology determination of outpatients, who visit only their local paediatrician.

For the implementation of new sample pre-treatment method for NGS analysis a chromatographic method was used. The CIM monolith chromatography was developed and produced by the Slovenian biotechnological company. A successful application of this product into the NGS protocols is a good promotion of Slovenian knowledge, and contributes to a better recognition of Slovenian high technology products with added value.

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

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

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	<input type="text" value=""/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Spособnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	

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

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

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	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 in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
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"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
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"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
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"/>	
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	<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"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	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			

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

V prispevku smo predstavili natančno molekularno analizo najpogostejših rotavirusnih genotipov v Sloveniji pred in po uvedbi cepiva. V analizo smo vključili genotipe G1P[8], G2P[4], G4P[8] in G9P[8]. Dokazali smo pomemben preskok v pojavnosti genetskih linij sevov G1P[8] po uvedbi cepiva. Pred tem obdobjem je bila velika večina sevov genotipa G1P[8] filogenetsko uvrščenih v genetsko linijo skupaj s cepilnim sevom, po uvedbi cepiva pa smo jih v večini dokazali v filogenetsko oddaljeni genetski liniji, z nižjo podobnostjo s cepilnim sevom. Spremembe med tema genetskima linijama se odražajo na nukleotidnem kakor tudi na aminokislinskem nivoju antigenskih epitopov zunanjih kapsidnih proteinov, ki so pomembni pri nevtralizaciji virusa. Rezultati so pomemben prispevek pri spremljanju razvoja rotavirusne evolucije po uvedbi cepiva. Pomagajo nam zaznati pojav morebitnih mutantov, ki bi v prihodnje vsaj teoretično lahko prešle bariero imunizacije.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Medicinska

Andrei Stever

fakulteta

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	12.3.2015
-----------	-----------

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/71

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)
- ⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

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

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ⁸ 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](#)
- ⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)
- ¹¹ 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](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a
D5-AB-13-EA-48-20-5B-A1-2E-57-EB-96-64-C1-BD-6E-F5-C5-73-9C

Priloga 1



Contents lists available at ScienceDirect

Infection, Genetics and Evolution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/meegid



Molecular characterization of rotavirus strains from pre- and post-vaccination periods in a country with low vaccination coverage: The case of Slovenia



Andrej Steyer*, Martin Sagadin, Marko Kolenc, Mateja Poljšak-Prijatelj

Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

V prispevku smo predstavili natančno molekularno analizo najpogostejših rotavirusnih genotipov v Sloveniji pred in po uvedbi cepiva. V analizo smo vključili genotipe G1P[8], G2P[4], G4P[8] in G9P[8]. Dokazali smo pomemben preskok v pojavnosti genetskih linij sevov G1P[8] po uvedbi cepiva. Pred tem obdobjem je bila velika večina sevov genotipa G1P[8] filogenetsko uvrščenih v genetsko linijo skupaj s cepilnim sevom, po uvedbi cepiva pa smo jih v večini dokazali v filogenetsko oddaljeni genetski liniji, z nižjo podobnostjo s cepilnim sevom. Spremembe med tema genetskima linijama se odražajo na nukleotidnem kakor tudi na aminokislinskem nivoju antigenih epitopov zunanjih kapsidnih proteinov, ki so pomembni pri nevtralizaciji virusa. Rezultati so pomemben prispevek pri spremljanju razvoja rotavirusne evolucije po uvedbi cepiva. Pomagajo nam zaznati pojav morebitnih mutant, ki bi v prihodnje vsaj teoretično lahko prešle bariero imunizacije.

