

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/156



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J7-4053
Naslov projekta	Funkcijska genomika ravnovesja holesterola: vloga lanosterol 14 α -demetilaze (CYP51) pri razvoju metaboličnih obolenj
Vodja projekta	6013 Damjana Rozman
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7560
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 481 Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta 1539 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za računalništvo in informatiko 2802 LABENA trgovina, svetovanje in proizvodnja laboratorijske opreme d.o.o.
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	7 INTERDISCIPLINARNE RAZISKAVE
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.05 Druge medicinske vede

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

V nasprotju s posledicami povišanega holesterola je malo znanega o patologijah, ki so povezane s pomanjkanjem holesterola in okvarami genov te metabolične pot. Lanosterol 14 α -demetilaza *CYP51* je glavni regulatorni encim poznega dela sinteze holesterola. Okvare tega gena do sedaj

niso bile povezane z obolenji pri človeku. Ni tudi znano, kako odsotnost enega funkcionalnega alela *CYP51* vpliva na fenotip in do kakšnih bolezenskih znakov lahko privede podedovana ali pridobljena okvara sinteze holesterola v jetrih. V predhodnem delu smo razvili transgene miške s pogojno izbitim genom *Cyp51*. Ti originalni živalski modeli predstavljajo osnovo za odkrivanje fenotipov ljudi, ki imajo nefunkcionalen en alel *CYP51* ali pa zmanjšano izražanje encima CYP51 v celem organizmu ali v jetrih. **Do sedaj zbrani rezultati meritev teže in krvnih parametrov *Cyp51*^{+/-} na omejenem številu mišk izkazujejo pomembne razlike med spoloma.** Med 6. in 12. tednom po rojstvu so *Cyp51*^{+/-} moški statistično značilno lažji od moških divjega tipa, imajo manjšo težo možganov ter povišan celokupni krvni holesterol in testosteron. Pri ženskah *Cyp51*^{+/-} smo v 12. tednu opazili zmanjšano maso abdominalne maščobe. **Tudi izbitje *Cyp51* v jetrih *Cyp51*^{-lox};Alb-Cre⁺ mišk izkazuje pomembne razlike med spoloma.** Izgleda, da so bolj prizadete ženske, kjer v do sedaj preiskanih vzorcih opazimo bolj napredovano hepatosteatozo v primerjavi z moškimi. S predlaganim projektom želimo nadaljevati začete raziskave, s cilji: (1) Opredeliti vlogo heterozigotnosti na fenotip *Cyp51*^{+/-} mišk obeh spolov; (2) Opredeliti posledice izbitja *Cyp51* v jetrih mišk obeh spolov; (3) Poiskati polimorfizme gena *CYP51* pri ciljnih populacijah pacientov; (4) Vzpostaviti funkcijske povezave med *Cyp51* genotipom/fenotipom transgenih mišk in pacientov. Za doseg ciljev bomo pregledali biološke vzorce transgenih mišk *Cyp51*^{+/-}, *Cyp51*^{lox/lox};Alb-Cre⁺ in *Cyp51*^{-lox};Alb-Cre⁺, ki jih bomo hranili z različnimi prehranami (z lipidi bogata krma ali krma brez holesterola), in jim v nekaterih primerih še desinhronizirali cirkadni ritem. Pregledali bomo tudi zbirke DNA ciljnih skupin pacientov, kot so prezgodaj rojeni otroci obeh spolov iz študije ameriškega sodelavca projekta in izbranih bolnikov (moški in ženske) Kliničnega oddelka za endokrinologijo UKC. Uporabili bomo eksperimentalne pristope funkcijske genomike (visokozmogljivostne analize transkriptoma, SNP in sekvenciranja, promotorske analize, visokozmogljivostno metabolomiko, določanje krvnih parametrov, analizo western, imunohistokemijo, itd), bioinformatiko in rudarjenje v podatkih. Ti pristopi bodo omogočili celosten vpogled v nepravilnosti, ki se pojavijo zaradi napačnega izražanja *Cyp51* in sinteze holesterola, tako da bo fenotipe pri miškah možno preslikati na človeka. Pristopi so izvirni in so v skladu s smernicami translacijskih raziskav kot tudi v skladu s smernicami razvoja osebne medicine po-genomskega obdobja.

ANG

Lanosterol 14 α -demethylase CYP51 is the major regulatory enzyme of the post-squalene part of cholesterol synthesis. Defects in this gene have so far not been linked to human pathologies. It is not known how the absence of one functional *CYP51* allele influences the phenotype and to what pathological symptoms an inherited or an acquired defect of cholesterol synthesis in the liver can lead. We developed transgenic mice with conditionally knockout of *Cyp51* gene. These original animal models represent a basis for the discovery of humans with one non-functional *CYP51* allele, or showing a diminished expression of CYP51 enzyme in the whole body or the liver. **Results gathered to-date, of the weight and blood parameters of *Cyp51*^{+/-} on a limited number of mice reveal important differences between the sexes.** Between 6th and 12th weeks after birth, *Cyp51*^{+/-} males have a statistically significant lower weight than males of wild type, they exhibit a lower weight of the brain and a higher total blood cholesterol and testosterone. In *Cyp51*^{+/-} females, there was in the 12th week observed a lower mass of abdominal fats. **Also the liver knockout of *Cyp51*^{-lox};Alb-Cre⁺ mice shows important differences between the sexes.** It seems that females are more affected in samples examined to-date, hepatosteatozsis in a more progressive state in comparison with males, can be observed. In the proposed project we aim to continue this research, having the following objectives: (1) To define the role of heterozygosity on the *Cyp51*^{+/-} mouse phenotype of both sexes; (2) To define the consequences of the *Cyp51* knockout in the liver in mice of both sexes; (3) To find polymorphisms of *CYP51* gene at target patient populations; (4) To ascertain functional links between *Cyp51* genotype/phenotype of transgenic mice and patients. To reach these objectives, we will examine biological samples of transgenic mice *Cyp51*^{+/-}, *Cyp51*^{lox/lox};Alb-Cre⁺ and *Cyp51*^{-lox};Alb-Cre⁺, which will be fed with different diets (diet rich with lipids, or without cholesterol), with or without additional circadian rhythm desynchronisation. We will screen DNA collections of target groups of patients, such as prematurely born children of both sexes from the study of our American collaborator in the project, and selected female and male patients from the Clinical Department of Endocrinology of the University Clinical Centre in Ljubljana. We will apply experimental approaches of functional genomics (high-throughput analyses of transcriptome, SNP and sequencing, promoter analyses, metabolomics, determining blood parameters, western analysis, immunohistochemistry, etc.), bioinformatics, and data mining. These approaches will enable a wholistic insight into the

irregularities appearing due to deficient expression of *Cyp51* and synthesis of cholesterol so that phenotypes of mice could be translated to the human.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

V okviru projekta raziskujemo posledice delnega ali popolnega izbitja gena *Cyp51*, ki kodira lanosterol 14 α -demetilazo iz poznega dela sinteze holesterola kot tudi povezavo ravnovesja holesterola z motnjami cirkadianega ritma. Okvare gena *CYP51* do sedaj niso bile povezane z obolenji pri človeku. Ni tudi znano, kako odsotnost enega funkcionalnega alela *CYP51* vpliva na fenotip in do kakšnih bolezenskih znakov lahko privede podedovana ali pridobljena okvara sinteze holesterola v jetrih. Zato nas zanimajo z izbitjem gena *Cyp51* povezane patologije, ki lahko nastanejo kot posledica de-regulacije sinteze holesterola in so lahko povezane tudi z motnjami cirkadiane ure. Ključni model raziskave so transgene miške s pogojno izbitim genom *Cyp51*, ki so bile pripravljene v Sloveniji. Predstavljajo originalni živalski model, ki prvič omogoča odkrivanje fenotipov ljudi z nefunkcionalnim alelom *CYP51* ali z zmanjšanim izražanjem encima *CYP51* v celem organizmu ali v jetrih.

Ad1) Opredeliti vlogo heterozigotnosti na fenotip *Cyp51*^{+/-} mišk obeh spolov ter povezava med ravnovesjem holesterola in cirkadiano uro. 16-tedenski prehranski poskus s tremi prehranami (altromin, zahodna prehrana z visoko vsebnostjo maščob, zahodna prehrana brez holesterola) na heterozigotnih miškah *Cyp51*^{+/-} je bil dokončan že leta 2012. V letih 2013 in 2014 so sledile dodatne biokemijske analize (hormoni krvne plazme), največ dela pa je bilo z analizo podatkov, ki predstavlja zahteven večfaktorski problem, ki smo se ga lotili s statističnim modeliranjem. Ukvarjali smo se z vprašanji:

- Katera od spremenljivk (prehrana, spol, *Cyp51*) ima v poskusu največjo statistično težo?
- Kakšen je pomen genotipa pri različnih prehranah?
- Ali se glede na prehrano oz. genotip pojavi različen odziv pri moških in ženskah?

Ugotovili smo, da je spol pomemben dejavnik pri *Cyp51*^{+/-} misih, saj so bili heterozigotni samci bolj prizadeti od samic na normalni prehrani, predvsem v smislu patologij jeter. Prehrana z vsebnostjo maščob in holesterola pa je bolj vplivala na *Cyp51*^{+/-} samice. Rezultate smo tudi objavili (Lewinska et al., PLoS One. 2014 Nov 13;9(11):e112787. doi: 10.1371/journal.pone.0112787. eCollection 2014).

Pri proučevanju sodelovanja med **ravnovesjem holesterola in cirkadiano uro v jetrih** v letih 2013 in 2014 ni bilo novih eksperimentov, ukvarjali smo se z obsežnimi analizami podatkov. Bioinformatična analiza, ki bo celostno opredelila vlogo genotipa v cirkadianem ritmu obeh perifernih tkiv (jetra in adrenalna žleza) še ni končana. Izpostavili smo listo kandidatnih genov, katerih cirkadiani vzorec izražanja je odvisen od genotipa miši. Ker so v podatkovnih zbirkah že dostopni podatki genoma za seve miši C57/BL6 in 129, je v teku analiza, ki bi pokazala razlike med zaporedji promotorskih regij obeh mišjih sevov. Razmišljamo tudi o sekvenciranju našega seva, da bi podatke potrdili. Na podlagi rezultatov, prikazanih na srečanjih, smo bili povebljeni k oddaji preglednega članka o cirkadianih dogodkih pri boleznih človeka (Košir R et al., IUBMB Life. 2013). Objavili pa smo tudi članek o časovni izražanju genov v sesalskih tkivih (**Korencic et al.**, Sci Rep. 2014 Jul 22;4:5782. doi: 10.1038/srep05782).

Ad2) Opredeliti posledice izbitja *Cyp51* v jetrih mišk obeh spolov;

Prehranski poskus na miših z izbitim genom *Cyp51* v jetrih (LKO), ki je bil zastavljen enako kot za *Cyp51 +/-* miši (Ad1), smo zaključili v letu 2012. V letih 2013 in 2014 so sledile dodatne biokemijske analize (hormoni krvne plazme, qPCR, analize western, imunohistokemija, histologija, itd.). Obdelava s statističnim modelom (opisano pod Ad1) je privedla do ugotovitev, da je zazanavanje holesterola v jetrih podvrženo spolnemu dimorfizmu (**Lorbek et al., Molecules 2013**). Ugotovili smo tudi, da LKO miši na normalni prehrani kažejo številne značilnosti nealkoholnih bolezni jeter (NAFLD), kar je bilo sprejeto v tisk v reviji Scientific Reports (**Lorbek et al., Sci. Rep., in press**). Na podlagi objav na kongresih smo bili povabljeni k oddaji preglednega članka o genomskih vidikih patogeneze NAFLD, ki je bil avgusta 2013 predstavljen na naslovnici revije *Genomics* (**Naik and Rozman, Genomics 2013**).

Ad3) Poiskati polimorfizme gena *CYP51* pri ciljnih populacijah pacientov;

Naredili smo pomemben napredek pri interpretaciji genetske raznolikosti *CYP51A1* pri ljudeh, v sodelovanju z J.F. Murray, Univerza v Iowi, ZDA. V objavi z naslovom: Polimorfizmi *CYP51A1* iz sinteze holesterola: Povezava s porodno težo in z ravniyo lipidov pri materah in vpliv na strukturo proteina CYP51 (**Lewinska et al., PLOS One, 2013**) je delo dokumentirano. Sočasno smo ugotovili, da je gen *CYP51A1* v človeški populaciji zelo ohranjen in da iam manj polimorfizmov v priemerjavi z drugimi geni isnteze holesterola in z drugimi citokromo P450 (**Lewinska et al., Acta Chim Slov 2013**).

Ad 4) Vzpostaviti funkcijske povezave med *Cyp51* genotipom/fenotipom transgenih mišk in pacientov.

Na podlagi napovedi statističnega modela (Ad1) smo z UKC (T. Battelino) pridobili vzorce DNA 70 moških pacientov s spremenjenimi krvnimi parametri. Izvedli smo sekvenciranje *CYP51* eksoma (10 eksonov pri vsakem pacientu, skupaj 700) z novo generacijo sekvenciranja 454 (GS Junior). in podatke analize primerjali s podatki o genu v zbirkah 1000 Genomes in HapMap. Do sedaj nismo našli nobene nove populacijske različice gena *CYP51A1*, eden od pogostih intronskih polimorfizmov pa je v naši populaciji pacientov bolj pogost kot v podatkovnih zbirkah. Dodatno preverjanje na neodvisni skupini pacientov kot tudi na skupinah slovenske kontrolne populacije je še v teku.

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

Cilji projekta so bili v celoti izpolnjeni, kar dokazujemo s časovnim pregledom ključnih stopenj.

1. Dokončan računski cevovod za analizo podatkov (Mo 15). V jeziku R in s paketi repozitorija Bioconductor (<http://www.bioconductor.org>) smo postavili statistični model, ki omogoča določevanje razlik med miškami različnih genotipov, spolov ter učinke prehran.

2. Zadostno število živali za drugi set perturbacijskih poskusov, ki poleg spremenjenega režima prehrane pri *Cyp51 +/-* miškah vsebuje še spremembe motenj cirkadianega ritma (Mo 15). Za doseg tega cilja smo uporabili miši z odsotnim transkripcijskim faktorjem CREM, za katerega je znano, da direktno uravnava izražanje *Cyp51*. Te miške namreč gojimo v drugi živalski koloniji.

3. Dokončana analiza vzporeditve fenotipa prezgodaj rojenih otrok s *CYP51* genotipom ter izbor vzorcev DNA iz skupin pacientov UKC (Mo 18). Objava "Polymorphisms of *CYP51A1* from cholesterol synthesis influence protein structure and associate with

preterm delivery and birth weight” v PLOS One, recenziji, skupine pacientov UKC smo izbrali.

4. Zaključeni circadiani perturbacijski poskusi (Mo 24). Cilj smo lahko dosegli z vključitvijo dodatnih živalskih modelov za študije cirkadianega ritma.

5. Dostopni podatki na miškah, ki bodo omogočili selekcijo vzorcev pacientov (Mo 24). Paciente smo izbrali, genotipizacija je v teku.

6. Razvoj programskih orodij za integracijo podatkov (Mo 24). Razvili smo nov pristop za zlivanje heterogenih podatkov, namenjen rangiranju kandidatnih genov. Pristop temelji na zapisu podatkovnih virov v matrični obliki in sočasnem matričnem razcepu nastalih, povezanih matrik.

7. Objava rezultatov projekta v znanstvenih revijah z visokim IF (Mo 36). Objave v letih 2011/2014 so v revijah PLOS One, Chem. Res. Toxicol. FEBS Letters, J. Biol. Chem., Scientific Reports, etc,

8. Tkiva (jetra in drugi organi), pridobljena iz živalskih poskusov dostopna za pogenomske analize izven obsega predlaganega projekta (Mo 24). Cilj je dosežen.

9. Dostopni podatki genotipizacije vzorcev DNA prezgodaj rojenih otrok in staršev (Mo 24). Objava v reviji PLOS One.

10. Razvoj programskih orodij za integracijo podatkov (Mo 33). Razvili smo nov pristop za zlivanje heterogenih podatkov, namenjen rangiranju kandidatnih genov. Pristop temelji na zapisu podatkovnih virov v matrični obliki in sočasnem matričnem razcepu nastalih, povezanih matrik.

11. D.4.2. Intergracija zbranih podatkov (Mo 36). Podatki mišjih modelov so bili obdelani z razvitim statističnim modelom in objavljeni v revijah Scientific Reports in PLOS One.

Poleg tega smo s svojim modelom miši z izbitim genom Cyp51 sodelovali tudi v študiji, kjer smo ugotavljali vlogo po-lanosterolnih intermediatov v signalnih poteh RORgamma, kar je privedlo do objave v reviji Cell Metabolism.

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

Sprememb ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	3506824	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Identifikacija naravnih ligandov ROR γ , ki uravnavajo razvoj limfoidnih celic
		ANG	Identification of natural ROR[γ] ligands that regulate the development of lymphoid cells
	Opis	SLO	Miši z izničnim jedrnim hormonskim receptorjem ROR γ t imajo pomanjkljiv razvoj timocitov, limfoidnih organov, celic Th17 in naravnih limfoidnih celic tipa 3. ROR γ t se veže z oksisteroli, presnovnimi produkti holesterola, vendar ni jasno ali so ti tudi njegovi naravni ligandi. Pokazali smo, da so steroli potrebni in zadostni za spodbujanje od ROR γ t odvisnega prepisovanja. To smo raziskali z metodami povečane ekspresije, RNA inhibicije in izničenja genov ustreznih presnovnih encimov. Glede na naše rezultate ligande za ROR γ t predstavljajo holesterolni intermedii med lanosterolom in cimosterolom. Z analizo vezave lipidov na ROR γ t smo identificirali spojine z molekulskimi masami, ki ustrezajo predlaganim holesterolnim intermedii. Ti intermedii so na ROR γ t stabilizirali vezavno domeno za njegove ligande in sprožili novačenje soaktivatorja. Izničenje genov za sintezne encime pred predlaganimi ligandi ROR γ t je prizadelo razvoj limfnih vozlov in celic Th17. Naši podatki nakazujejo, da holesterolni

		intermediati med lanosterolom in cimosterolom igrajo vlogo v razvoju limfocitov preko uravnavanja z ROR γ t.
	ANG	Mice deficient in the nuclear hormone receptor ROR γ t have defective development of thymocytes, lymphoid organs, Th17 cells, and type 3 innate lymphoid cells. ROR γ t binds to oxysterols derived from cholesterol catabolism, but it is not clear whether these are its natural ligands. Here, we show that sterol lipids are necessary and sufficient to drive ROR γ t-dependent transcription. We combined overexpression, RNAi, and genetic deletion of metabolic enzymes to study ROR γ -dependent transcription. Our results are consistent with the ROR γ t ligand(s) being a cholesterol biosynthetic intermediate (CBI) downstream of lanosterol and upstream of zymosterol. Analysis of lipids bound to ROR γ identified molecules with molecular weights consistent with CBIs. Furthermore, CBIs stabilized the ROR γ ligand-binding domain and induced coactivator recruitment. Genetic deletion of metabolic enzymes upstream of the ROR γ t-ligand(s) affected the development of lymph nodes and Th17 cells. Our data suggest that CBIs play a role in lymphocyte development potentially through regulation of ROR γ .
Objavljeno v		Cell Press; Cell metabolism; 2015; Vol. 21, št. 2; str. 286-297; Impact Factor: 16.747; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; A ^{''} : 1; A ['] : 1; WoS: DR, IA; Avtorji / Authors: Santori Fabio R., Huang Pengxiang, Pavert Serge A. van de, Douglass Eugene F., Leaver David J., Haubrich Brad A., Keber Rok, Lorbek Gregor, Konijn Tanja, Rosales Brittany N., Rozman Damjana, Horvat Simon, Rahier Alain, Mebius Reina E., Rastinejad Fraydoon, Nes W. David, Littman Dan R.
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	31756505 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Prvi integrirani presnovni matematični model z regulacijo na večih ravneh za preučevanje z jetri povezanih patologij
		ANG SteatoNet: the first integrated human metabolic model with multi-layered regulation to investigate liver-associated pathologies
	Opis	SLO Trenutno dostopni matematični modeli za preučevanje kompleksnih bioloških procesov, predvsem z jetri povezanih patologij, imajo omejeno razsežnost, fleksibilnost, predstavitev celostnega ogrodja uravnavanja in so odvisni od dostopnosti podrobnih kinetičnih podatkov. Za analizo presnovnih poti jeter in z njimi povezanih motenj smo razvili SteatoNet – in silico model, ki združuje jetra z drugimi okoliškimi tkivi prek presnovnih poti. SteatoNet temelji na objektivnem modeliranju, kjer posamezen objekt ustreza funkcionalnosti. Tovrstno modeliranje se uporablja tudi v avtomobilski in procesni industriji. Knjižnica objektov je narejena z namenom, da ustreza dvema zahtevama: interakciji presnovnih poti v jetrih z ostalimi tkivi in vključitev uravnavanja na transkripcijskem ter potranskripcijskem nivoju. Identifikacija modela v normaliziranem ravnotežnem stanju zaobide potrebo po omejujočih kinetičnih dejavnikih. Validacija in identifikacija motenj v pretokih, ki so bili dokazani eksperimentalno na posameznikih z obolenji jeter in živalskih modelih, poudari sposobnost SteatoNeta, da učinkovito opiše biološke lastnosti. SteatoNet opredeljuje ključne poti (kot so transport glukoze, lipidov in ketonskih teles), kjer spremembe v porazdelitvi pretoka vodijo zdrava jetra proti zamaščenosti, ki je prva stopnja nealkoholne bolezni jeter. Presnova holesterola in uravnavanje njegovega prepisa sta poudarjena kot pomembna dejavnika zamaščenosti jeter. SteatoNet tako služi kot in silico platforma za prepoznavo sistemskih sprememb povezanih s kompleksnimi presnovnimi motnjami v jetrih.
		Current state-of-the-art mathematical models to investigate complex

		biological processes, in particular liver-associated pathologies, have limited expansiveness, flexibility, representation of integrated regulation and rely on the availability of detailed kinetic data. We generated the SteatoNet, a multi-pathway, multi-tissue model and in silico platform to investigate hepatic metabolism and its associated deregulations. SteatoNet is based on object-oriented modelling, an approach most commonly applied in automotive and process industries, whereby individual objects correspond to functional entities. Objects were compiled to feature two novel hepatic modelling aspects: the interaction of hepatic metabolic pathways with extra-hepatic tissues and the inclusion of transcriptional and post-transcriptional regulation. SteatoNet identification at normalised steady state circumvents the need for constraining kinetic parameters. Validation and identification of flux disturbances that have been proven experimentally in liver patients and animal models highlights the ability of SteatoNet to effectively describe biological behaviour. SteatoNet identifies crucial pathway branches (transport of glucose, lipids and ketone bodies) where changes in flux distribution drive the healthy liver towards hepatic steatosis, the primary stage of non-alcoholic fatty liver disease. Cholesterol metabolism and its transcription regulators are highlighted as novel steatosis factors. SteatoNet thus serves as an intuitive in silico platform to identify systemic changes associated with complex hepatic metabolic disorders.
	ANG	
	Objavljeno v	Public Library of Science; PLoS computational biology; 2014; Vol. 10, iss. 12; Impact Factor: 4.829; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.873; A': 1; WoS: CO, MC; Avtorji / Authors: Naik Adviti, Rozman Damjana, Belič Aleš
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	1 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Nauki na podlagi raziskav na miših z jetrno specifičnim izničenjem gena Cyp51: Okrnjena sinteza holesterola vodi v z ovalnimi celicami posredovano presnovno poškodbo jeter
		ANG Lessons from hepatocyte specific Cyp51 knockout mice: Impaired cholesterol synthesis leads to oval cell driven liver injury.
	Opis	SLO Neizpodbitno smo pokazali, da okrnjena sinteza holesterola predstavlja neodvisen dejavnik fibroze in vnetja v jetrih. Razvili smo mišji model z jetrno specifičnim izničenjem (LKO) gena za lanosterol 14 α demetilazo (CYP51) iz poznega dela tvorbe, ki je usmerjen zgolj v holesterol. Pri miših LKO se je razvila hepatomegalija s proliferacijo ovalnih celic, fibrozo in vnetjem, vendar brez steatoze. Ključni dejavniki sprememb v jetrih je predstavljalo zmanjšanje estrov holesterola, ki so povzročili zaustavitev celičnega cikla, ter izražanje genov iz senescence povezanega izločevalnega fenotipa, kar je spodbudilo odziv ovalnih celic. Kopičenje substratov encima CYP51 je vodilo v integriran odziv na stres. Kljub temu, da se fibroza, ki so jo pospeševale aktivirane ovalne celice, histološko med spoloma ni razlikovala, podatki kažejo na znižanje izražanja genov iz primarne presnove pri samicah in močnejši imunski odziv pri samcih. Krmljenje miši z maščobo bogato krmo je izboljšalo presnovno poškodbo jeter primarno pri samicah, medtem ko je dodatek prehranskega holesterola zavrl razvoj fibroze pri obeh spolih. Naši podatki tako postavljajo okrnjeno sintezo holesterola v žarišče od spola odvisnih jetrnih bolezni.
		We demonstrate unequivocally that defective cholesterol synthesis is an independent determinant of liver inflammation and fibrosis. We prepared a mouse hepatocyte specific knockout (LKO) of lanosterol

		14demethylase (CYP51) from the part of cholesterol synthesis that is already committed to cholesterol. LKO mice developed hepatomegaly with oval cell proliferation, fibrosis and inflammation, but without steatosis. The key trigger was reduced cholesterol esters that provoked cell cycle arrest, senescence associated secretory phenotype and ultimately the oval cell response, while elevated CYP51 substrates promoted the integrated stress response. In spite of the oval cell driven fibrosis being histologically similar in both sexes, data indicates a female biased downregulation of primary metabolism pathways and a stronger immune response in males. Liver injury was ameliorated by dietary fats predominantly in females, whereas dietary cholesterol rectified fibrosis in both sexes. Our data place defective cholesterol synthesis as a focus of sex dependent liver pathologies.
	ANG	
Objavljeno v	Scientific Reports, Nature Publishing Group, IF (2013) 5.078. Authors: Lorbek G, Perše M, Jeruc J, Juvan P, GutierrezMariscal FM, Lewinska M, Gebhardt R, Keber R, Horvat S, Björkhem I, Rozman D.	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	31475673
		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Časovni vidik izražanja genov v sesalskih tkivih
	ANG	Timing of circadian genes in mammalian tissues
Opis	SLO	Cirkadiane ure so endogeni oscilatorji, ki uravnavajo dnevne ritme v fizioloških procesih. Delovanje cirkadiane ure na molekularni ravni nadzoruje preplet transkripcijskih povratnih zank. Na stotine genov pod nadzorom cirkadiane ure (CCG) uravnava tkivno specifične procese. Transkriptomске študije kažejo, da lahko v različnih organih (npr. v jetrih, srcu, nadledvični žlezi) najdemo različne nabore CCG z drugačnimi porazdelitvami faz izražanja. Za preučevanje spremenljivosti faz izražanja CCG v sesalskih perifernih tkivih smo razvili matematični model cirkadiane ure v mišjih jetrih in nadledvični žlezi na osnovi izražanja osrednjih genov cirkadiane ure in njihovih regulatornih regij. 'Modulatorji', ki povzemajo uravnavanje izražanja preko E-škatel, D-škatel in elementov ROR, lahko razložijo razlike v ritmičnem izražanju CCG, kar smo prikazali na primeru diferencialne regulacije citokromov P450 in 12-urnega ritma izražanja nekaterih genov. S spreminjanjem parametrov modela lahko preučujemo, kako se tvorijo različne porazdelitve faz izražanja. Osrednjo vlogo E-škatel in elementov RRE smo potrdili z analizo ChIP-seq podatkov transkripcijskih dejavnikov BMAL in REV-ERB.
	ANG	Circadian clocks are endogenous oscillators driving daily rhythms in physiology. The cell-autonomous clock is governed by an interlocked network of transcriptional feedback loops. Hundreds of clock-controlled genes (CCGs) regulate tissue specific functions. Transcriptome studies reveal that different organs (e.g. liver, heart, adrenal gland) feature substantially varying sets of CCGs with different peak phase distributions. To study the phase variability of CCGs in mammalian peripheral tissues, we develop a core clock model for mouse liver and adrenal gland based on expression profiles and known cis-regulatory sites. 'Modulation factors' associated with E-boxes, ROR-elements, and D-boxes can explain variable rhythms of CCGs, which is demonstrated for differential regulation of cytochromes P450 and 12 h harmonics. By varying model parameters we explore how tissue-specific peak phase distributions can be generated. The central role of E-boxes and ROR-elements is confirmed by analysing ChIP-seq data of BMAL1 and REV-ERB transcription factors.
Objavljeno v	Nature Publishing Group; Scientific reports; 2014; Vol. 4; Impact Factor: 5.078; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A": 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Korenčič Anja, Košir Rok, Bordyugov Grigory, Lehmann Robert, Rozman Damjana, Herzel Hanspeter	

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	30539737	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genomski aspekti patogeneze NAFLD
		ANG	Genomic aspects of NAFLD pathogenesis
	Opis	SLO	Nealkoholna bolezen jeter je predominantna bolezen jeter v svetovnem merilu in predstavlja tudi izražanje metaboličnega sindroma. Histološki spekter sega od steatoze do steatohepatitisa (NASH), ki se lahko razvije do ciroze in raka jeter (HCC). Naraščajoča pojavnost NAFLD je prispevala k naraščajočemu številu bolnikov z rakom jeter. Napredovanje NAFLD zaznamujejo genetska dovzetnost, življenjski slog, okoljski dejavniki in dejavniki metaboličnega sindroma, ki se pogosto prekrivajo s HCC. Ekspresijsko profiliranje in študije preko celotnega genoma so nakazale nove bolezenske poti in polimorfizme v genih, ki bi lahko predstavljali označevalce napredovanja NAFLD. Vendar pa večfaktorska narava NAFLD in omejeno število statistično močnih študij predstavlja oviro za validacijo biomarkerjev v klinični praksi. Nadaljnje študije, ki bi vključevale še povezave med metabolizmom v jetrih in cirkadianim uravnavanjem morda predstavljajo novo smer v iskanju napovednih biomarkerjev za napredovanje bolezni jeter kot tudi za njihovo zdravljenje.
		ANG	Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is the predominant liver disease worldwide and hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Its histology spectrum ranges from steatosis, to steatohepatitis (NASH) that can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The increasing incidence of NAFLD has contributed to rising numbers of HCC occurrences. NAFLD progression is governed by genetic susceptibility, environmental factors, lifestyle and features of the metabolic syndrome, many of which overlap with HCC. Gene expression profiling and genome wide association studies have identified novel disease pathways and polymorphisms in genes that may be potential biomarkers of NAFLD progression. However, the multifactorial nature of NAFLD and limited number of sufficiently powered studies are among the current limitations for validated biomarkers of clinical utility. Further studies incorporating the links between circadian regulation and hepatic metabolism might represent an additional direction in the search for predictive biomarkers of liver disease progression and treatment outcomes.
	Objavljeno v	Academic Press; Genomics; 2013; Vol. 102, iss. 2; str. 84-95; Impact Factor: 2.793; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.947; WoS: DB, KM; Avtorji / Authors: Naik Adviti, Košir Rok, Rozman Damjana	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	21470425	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Novi derivati piridiletanol (feniletil) aminov kot inhibitorjev biosinteze holesterola, postopek njihove priprave, in farmacevtska sestava, ki jo vsebujejo.
		ANG	Novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines as inhibitors of cholesterol biosynthesis, processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them
			Opisani so novi derivati piridiletanol (feniletil) aminov s formulo I, kjer je n število od 1 – 4, R1 je vodikov atom, hidroksilna skupina ali nižja C16

Opis	SLO	alkoksi skupina, R2 je vodikov atom ali raven oz. razvejan nižji C16 alkil, skupino X predstavljajo vodik, fluorid, klorid, bromid, hidroksilna skupina, trifluorometilna skupina, 3,4,diCl2,4diCl ali nižja C16 alkoksi skupina, njihove enantiomere, diastereoizomere, racemate ali fiziološko sprejemljive dodane kislinske soli, ki so ligandi sigma receptorjev za inhibicijo sinteze holesterola in so zato primerni za zdravljenje hiperholesterolemij in hiperlipidemij pri človeku. Največjo stopnjo znižanja holesterola je pokazala dihidrobromidna sol 1(dpiridil) 2(N(2(3,4diklorofenil) etilNpropilamino) etanola (oznaka BK35. 2HBr).	
	ANG	The novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines of formula I are described wherein n is an integer from 1 to 4, R1 is a hydrogen atom, hydroxyl group or lower C16 alkoxy group R2 is a hydrogen atom or a straight or branched lower C16 alkyl group X, is hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl group, trifluoromethyl group, 3,4diCl, 2,4diCl or lower C16 alkoxy group, the enantiomers, diastereoisomers or racemates thereof or the physiologically acceptable acid addition salts thereof which are ligands of sigma receptors for inhibiting cholesterol biosynthesis and are thus appropriate for the treatment of hypercholesterolemia and hyperlipemia in humans. The greatest lowering of cholesterol was observed by 1(dpyridyl)2(N(2(3,4 dichlorophenyl) ethylNpropylamino) ethanol in the form of dihydrobromide salt (signature BK35. 2HBr).	
Šifra	F.32 Mednarodni patent		
Objavljeno v	United States Patent and Trademark Office; 2009; 21 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Rode Breda, Rozman Damjana, Fon Tacer Klementina, Kocjan Darko		
Tipologija	2.24 Patent		
2.	COBISS ID	2	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Izvoljena članica odbora FEBS (Evropsko združenje biokemijskih društev) za organizacijo šol in tečajev	
	ANG	Elected member of the FEBS (Federation of European Biochemical Societies)Advanced Course Committee	
Opis	SLO	Kot ena največjih znanstvenih organizacij v Evropski uniji, s ciljem napredka raziskovanja in izobraževanja v splošno dobro na polju biokemije in molekularne biologije in sorodnih disciplin, FEBS financira najnaprednejše znanstvene in izobraževalne dogodke s the področij. Dogodki FEBS promovirajo molekularne vede o življenju v Evropi in spodbujajo sodelovanje med različnimi regijami. Odbor FEBS za organizacijo šol in tečajev ocenjuje prijave in odloča o njihovem Odbor ima 8 članov iz različnih držav, ki so izvoljeni na skupščini FEBS med predlogi iz več kot 20 držav članic.	
	ANG	As one of the largest scientific organizations in the European community and with the general aim of advancement of research and education for the public benefit in the sciences of biochemistry, molecular biology and related disciplines, FEBS funds a range of scientific and educational events on advanced topics in these areas. FEBS funding of courses is focused on promotion of molecular life sciences in Europe and enhancing collaboration between different regions. The FEBS Advanced Course Committee evaluates the application and decides for their funding in accordance with FEBS rules. The Committee has 8 members from different countries, that were elected by FEBS council from candidates proposed by over 20 member states.	
Šifra	D.03 Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih		

	Objavljeno v	http://www.febs.org/	
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela	
3.	COBISS ID	3246671	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Življenje ponoči
		ANG	Life at night
	Opis	SLO	Raziskovalno dokumentarni film Življenje ponoči se ukvarja s pomenom svetlobe in teme za živa bitja. D. Rozman je v filmu razložila, kako cikel svetlobe in teme vpliva na presnovo človeka in kakšne so s tem povezane bolezni, vključno z hormonskoodvisnimi tipi raka ter metaboličnimi obolenji (hiperholesterolemija).
		ANG	The scientific and documentary film Life at night explains the importance of light and dark phases for living organisms. In the movie D Rozman explains how the light and dark cycle influence human metabolism and which diseases can appear in the case of cycle disturbances. These include some hormonedependent cancers and metabolic disorders, such as hypercholesterolemia.
	Šifra	F.35 Drugo	
	Objavljeno v	Baza media 2.1; 2014; (29 min, 4 sek); Avtorji / Authors: Mohar Andrej, Smrekar Matic, Zagmajster Maja, Verovnik Rudi, Hafner Marjutka, Rozman Damjana, Glogovčan Primož, Jež Matjaž, Bolta Skaberne Barbara	
	Tipologija	2.18 Raziskovalni ali dokumentarni film, zvočni ali video posnetek	
4.	COBISS ID	3	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Slovenska predstavica ELIXIR in Vodja CFGBC (Center za funkcijsko genomiko in biočipe)
		ANG	Slovenian representative of ELIXIR and head of CFGBC (Center for Functional Genomics and BioChips)
	Opis	SLO	Poslanstvo ELIXIR (http://www.elixireurope.org/page.php), Evropske infrastrukture za vede o življenju in biološke informacije v okviru ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures) je izgradnja in vzdrževanje trajne infrastrukture za biološke informacije v Evropi, za podporo raziskavam ved o življenju, njihovega prenosa v medicino in okolje, v bioindustrijo in v družbo nasploh. ELIXIR, h kateremu je s podpisom dokumenta "Memorandum of Understanding" pristopila tudi Slovenija, predstavlja transnacionalno mrežo bioloških informacij, ki bo koordinirana na evropski ravni in bo komplementarna aktivnostim in prioritetam na ravni posameznih držav. V okviru ELIXIR se bodo pridobivali podatki, dostopna bodo orodja in servisi za integracijo podatkov različnih izvorov, kot tudi šolanje za uporabnike. Center za funkcijsko genomiko in biocipe, ki ga sestavljajo članice Slovenskega konzorcija za biočipe in katerega predstojnica je D. Rozman, po Načrtu razvoja raziskovalne infrastrukture 2011 - 2020 predstavlja slovensko vozlišče ELIXIR. Leta 2012 je Vlada RS imenovala D. Rozman za slovensko predstavnico v Iterim Board ELIXIR.

			complementary to activities and priorities at individual countries. Within ELIXIR data will be collected and tools and services for various data integration from different resources will be available, together with user trainings. Center for Functional Genomics and Biochips composed of members of the Slovenian consortium and headed by D. Rozman, represents the Slovenian ELIXIR node, According to the Plan of Development of Research Infrastructure 2011 2020. In 2012 the Government of the Republic of Slovenia named D. Rozman the Slovene representative of the Board of ELIXIR.
	Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
	Objavljeno v	http://www.elixireurope.org/ http://cfgbc.mf.unilj.si/	
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
5.	COBISS ID	31384025	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Interakcije med holesterolom, presnovo zdravil in cirkadiano uro v jetrih
		ANG	The cross-talk between cholesterol, drug metabolism and the liver clock
	Opis	SLO	Gre za vabljen predavanje na mednarodnem srečanju 20th International symposium on Microsomes and drug oxidations, Stuttgart, May 1822, 2014
		ANG	This is an invited lecture on international meeting V: 20th International symposium on Microsomes and drug oxidations, Stuttgart, May 1822, 2014
	Šifra	B.04	Vabljen predavanje
	Objavljeno v	s. n.; Book of abstracts; 2014; Str. 62; Avtorji / Authors: Rozman Damjana, Lorbek Gregor, Juvan Peter, Perše Martina, Jeruc Jera, Urlep Žiga	
	Tipologija	1.10	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

Sodelovanje v Centru odličnosti ARTEMIDA, ki je bil uspešen na Horizo 2020 razpisi TEAMING.

Vodenje izobraževalnih dejavnosti sistemske medicine v okviru FP7 projekta Coordinated Actions Systems Medicine Europe (CASyM).

Sodelovanje v infrastrukturnem projektu FP7 ISBE - Infrastructure Systems Biology Europe.

Koordinacije slovenske infrastrukturne mreže Elixir, ki je del Evropske ESFRI infrastrukture.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Odkritje novih znanstvenih spoznanj.
Z uporabo originalnih mišjih modelov in globalnih pristopov s kombinacijo eksperimentalnih in računskih metod, bomo raziskali molekularne mehanizme in interakcije, kar bo pomembno prispevalo k celostnemu razumevanju bolezni, ki so pogojene z nepravilnostmi v sintezi holesterola. Naše osnovne raziskave so mednarodno odmevne, kar je razvidno iz spiska publikacij in citiranosti.

Izpopolnitev oziroma razširitev metodološkega instrumentarija.

V slovenski prostor smo uvedli tehnologijo DNA čipov in skupaj s partnerji Slovenskega konzorcija za bio-čipe tudi proskrbeli ustrezno infrastrukturo. V letu 2011 nameravamo pridobiti tudi infrastrukturo in potrebno znanje, za pričetek raziskav z novo generacijo sekvenciranja v Sloveniji.

Razvoj svojega temeljnega raziskovanja.

Zgoraj omenjena znanstvena spoznanja spadajo v kategorijo temeljnih znanstvenih spoznanj s področja biokemije in molekularne biologije, funkcijske genomike in matematičnih pristopov, kar skupaj vodi do sistemske biologije. Publikacije zadnjih let predhodnih projektov so plod lastnega temeljnega raziskovanja v sodelovanju z mednarodnimi partnerji.

Razvoj drugih temeljnih znanosti.

Predložen projekt je izrazito interdisciplinarne narave. Uporablja nova orodja funkcijske genomike. Poleg novih osnovnih spoznanj s področja biokemije in molekularne biologije, se vklaplja v domeno bioinformatike in matematičnega modeliranja. Pričakujemo, da bodo imele v tem projektu načrtovane raziskave tudi vpliv na vsa tri omenjena področja.

Razvoj aplikativnega raziskovanja.

Iskanje novih diagnostičnih markerjev in tarč za zdravljenje nealkoholne bolezni jeter je tržno zanimivo področje farmacevtske industrije. Astra Zeneca daje podporo tovrstnim raziskavam na evropski ravni, s tem, da je vključena v konzorcij Liverdisys.

Razvoj novih tehnologij.

Predložene raziskave bodo pripomogle k nadaljnjemu razvoju po-genomskih tehnologij v Sloveniji.

ANG

Discovery of Novel Scientific Findings.

By applying original animal models and global approaches with combination of experimental and computational methods, molecular mechanisms will be assessed, thereby importantly contributing to a global understanding of the malformations linked to disturbances of cholesterol synthesis in the whole organism and in the liver. Our basic research in these areas already attained an international recognition, which is evident from the list of publications and the citation index.

Improving and Enlarging Methodology Tools.

We introduced the DNA chip technology into the Slovenian research sphere, and together with other consortium members and partners from industry also provided the necessary infrastructure. In 2011 we aim to introduce to Slovenia as well the novel generation sequencing infrastructure and knowledge and apply it to this project.

Development of Own Basic Research. Scientific findings stated above belong to the category of fundamental scientific findings in the field of biochemistry and molecular biology and functional genomics, genetics and endocrinology – metabolic and hormonal disturbances, altogether representing a venue of translational medicine where discoveries in (animal) models are used to improve human health. Publications of recent years result from own basic research in cooperation with international partners.

Development of Other Fundamental Sciences.

The proposed project is explicitly of interdisciplinary character. The newest tools of functional genomics are applied, and besides offering fundamental knowledge in the basic field of biochemistry, molecular biology, endocrinology and genomics it also reaches into the domain of bioinformatics and modeling. It is expected that investigations planned in the present project will exert an influence on all fields stated.

Development of Applicative Research. Involvement of clinical institutions and a company will directly apply the knowledge collected within the project.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V okviru projekta smo razvili postopke, ki lahko bistveno prispevajo k znižanju stroškov in izboljšanju kvalitete na področju odkrivanja novega znanja v biomedicini, še posebej na področju nealkoholne bolezni jeter. Prosta dostopnost različnih obsežnih podatkovnih baz in baz znanj na tem področju zahteva tesno sodelovanje med raziskovalci biomedicinskih in matematično-informatičnih znanosti. Cilj je integracija podatkov z obstoječim znanjem, kar omogoča ponovno uporabo obstoječih podatkov in s tem zmanjšanje stroškov eksperimentov. Ta pristop povečuje robustnost generiranih hipotez, ki vodijo do novih odkritij biomedicinskega znanja, zdravil, zdravstvenih postopkov in tretmajev. Slovenija na področju povezovanja tovrstnih interdisciplinarnih znanosti močno zaostaja in nima dovolj izkušenj za prenos v prakso. Izvedeni projekt je prispeval z premostitvi te vrzeli, saj je uporabil najsodobnejše post-genomske eksperimentalne in računske pristope na biomedicinsko relevantni problematiki večfaktorske bolezni NAFLD in pri tem izobrazil številne mlade strokovnjake. Dolgoročno bo projekt prispeval k boju proti metabolnemu sindromu, ki je eden najbolj perečih medicinskih izzivov naše dobe. Prost dostop do tega znanja lahko potencialno spodbudi inovacije v farmacevtski industriji. Z zagotavljanjem novih smernic ter z iz njih izhajajočim razvojem posamezniku prilagojenim napovedi o napredovanju bolezni oziroma učinkov zdravljenja, bo ta projekt pripomogel k »zdravstveni pismenosti« laične javnosti.

ANG

The project applied experimental and computational procedures that can significantly contribute to the cost reduction and to the increase of quality in discovery of new knowledge in biomedicine, particularly in fatty liver disease. Wide availability of various experimental data and biomedical knowledge resources requires close collaboration between biomedical and computational science, to integrate data and existing knowledge and allow data reusing and reduction of experimental costs. This also increases the robustness of hypotheses that lead to discovery of new biomedical knowledge, drugs, health care procedures and treatments. Slovenia is lagging behind in this area of interdisciplinary sciences and is lacking expertise in their use in practical projects. The completed project aimed at bridging this gap, by applying most novel post-genome experimental and computational approaches on a biomedically relevant issue of the multifactorial fatty liver diseases, training at the same time several young scientists. In the longer term, the project will contribute to fighting against metabolic syndrome, which is one of the most challenging medical issues of our time. Open access to this new knowledge could boost innovative capacity of pharmaceutical industries. By providing new health indicators and potentially developing personalized disease/drug risk predictors and by publishing developments on the web and other public media, this project will contribute to "health literacy" of citizens.

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"/>
	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	Sposobnost 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="text"/>	<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

Dosežek: NAIK, Adviti, ROZMAN, Damjana, BELIČ, Aleš. SteatoNet: the first integrated human metabolic model with multi-layered regulation to investigate liver-associated pathologies. PLoS computational biology, ISSN 1553-7358, Dec. 2014, vol. 10, iss. 12. [COBISS.SI-ID 31756505].

Opis dosežka s sliko je v priponki.

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
fakulteta

Damjana Rozman

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

7.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/156

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](#)

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](#)

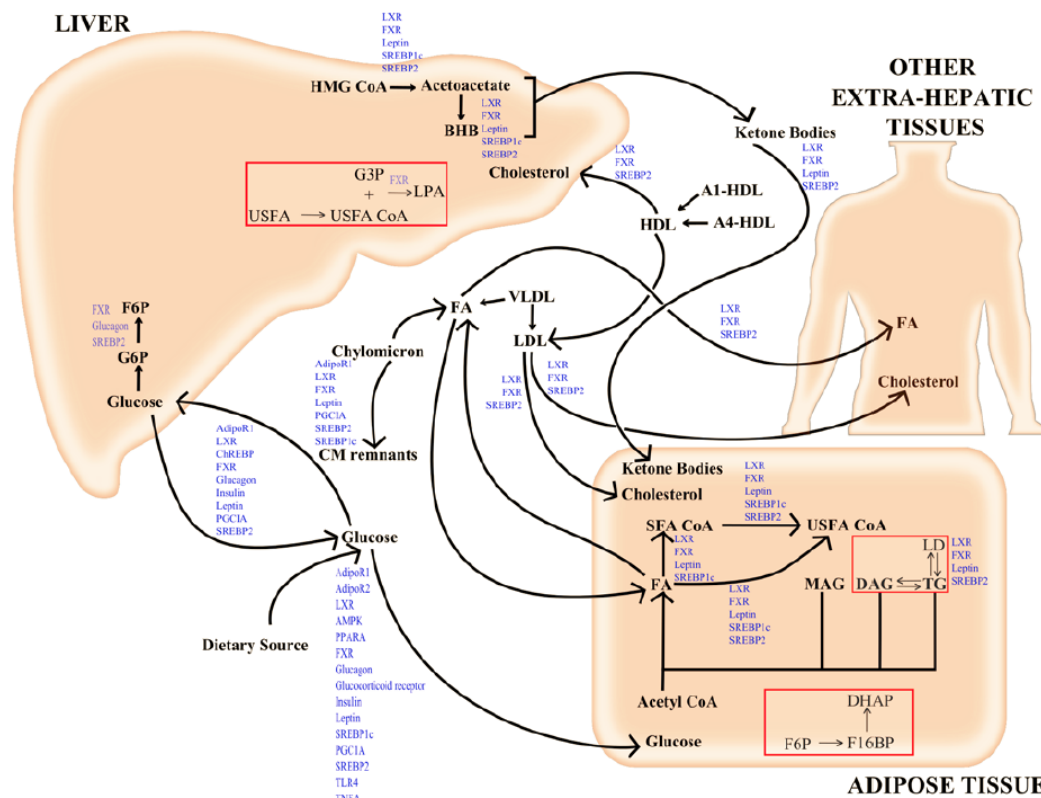
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a
1F-66-22-D0-38-50-24-A6-5E-12-AF-35-DC-53-E9-91-DA-E3-B7-EE

Priloga 1

VEDA: Interdisciplinarne vede

Področje: Biokemija in molekularna biologija; Metabolne in hormonske motnje

Dosežek: NAIK, Adviti, ROZMAN, Damjana, BELIČ, Aleš. SteatoNet: the first integrated human metabolic model with multi-layered regulation to investigate liver-associated pathologies. *PLoS computational biology*, ISSN 1553-7358, Dec. 2014, vol. 10, iss. 12. [COBISS.SI-ID [31756505](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010000)].



Za analizo presnovnih poti jeter in z njimi povezanih motenj smo razvili *SteatoNet* – *in silico* model, ki združuje jetra z drugimi okoliškimi tkivi prek presnovnih poti. *SteatoNet* temelji na objektne modeliranju, ki izhaja iz avtomobilske in procesne industrije. Model vključuje interakcije presnovnih poti v jetrih z ostalimi tkivi, vključeno pa je tudi uravnavanje na transkripcijskem ter potranskripcijskem nivoju. *SteatoNet* opredeljuje ključne poti, kot so transport glukoze, lipidov in ketonskih teles, kjer spremembe v porazdelitvi pretoka vodijo zdrava jetra proti zamaščenosti, ki je prva stopnja nealkoholne bolezni jeter. Presnova holesterola in uravnavanje v to vključenih genov sta poudarjena kot pomembna dejavnika zamaščenosti jeter. *SteatoNet* predstavlja prvi model jeter, ki vključuje povezavo z drugimi organi, vključuje pa tudi več ravni regulacije. Zato lahko boljše od obstoječih kinetičnih modelov popiše različna (pato)fiziološka stanja jeter in predstavi različna omrežja te večfaktorske bolezni.

