

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/243



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-4150
Naslov projekta	SISTEMSKE IMUNSKÉ BOLEZNI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI II
Vodja projekta	19258 Tadej Avčin
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4218
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	311 Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino 334 Univerzitetni klinični center Maribor
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 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Raziskovalni projekt je bil usmerjen v obravnavo sistemskih imunskih bolezni, ki so ene izmed najpogostejših kroničnih bolezni pri pediatrični populaciji. Raziskave so bile klinično usmerjene z namenom razvoja boljših diagnostičnih možnosti za zgodnjo prepoznavo bolnikov z različnimi sistemskimi imunskimi boleznimi in prepoznavo bolnikov s sistemskimi imunskimi boleznimi, ki imajo dolgoročno slabši izhod bolezni ter vpliv različnih terapevtskih intervencij na dolgoročni potek.

Raziskovalni projekt je potekal na zastavljenih štirih področjih:

1. Pediatrični antifosfolipidni sindrom in juvenilni sistemski lupus eritematozus
2. Avtoimunski odziv po cepljenju
3. Mehanizmi delovanja zdravil pri pediatričnih sistemskih imunskih boleznih
4. Vrojene motnje imunskega odziva - periodični vročinski sindromi

Ad 1.

Raziskovalni projekt je pomembno prispeval k opredelitvi kliničnih manifestacij pri otrocih z antifosfolipidnimi protitelesi ter razjasnitvi patogeneze antifosfolipidnega sindroma. Na področju sistema lupusa eritematozusa pri otrocih smo dodatno opredelili znotrajcelične STAT1 in STAT5 signalizacijske poti v limfocitih T, ki so pomembne za njihovo homeostazo in delovanje. Rezultati naših raziskav nakazujejo potencialne nove tarče za bolj specifično in manj toksično zdravljenje SLE in APS npr. z inhibitorji kinaz.

Ad 2.

V prospektivni, longitudinalni raziskavi smo opredelili dolgoročno varnost in učinkovitost cepljenja proti gripi pri zdravih osebah in pri skupini otrok z juvenilnim idiopatskim artritidom na imunosupresivnem zdravljenju. Z raziskavo smo pridobili z dokazi podprte podatke, ki so pomembni tako za znanstveno kot tudi javno razpravo o vlogi cepljenja proti gripi.

Ad 3.

V raziskavi smo ugotovili nove podatke glede nastanka in lastnosti protiteles proti biološkemu zdravilu, ki se uporabljajo za zdravljenje revmatskih bolezni pri otrocih. Prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu je vplivala na farmakokinetične lastnosti in učinkovitost zdravljenja. V tem delu raziskovalnega projekta smo določili tudi genetske označevalce presnove metotreksata in opredelili njihov vlogo kot napovednih dejavnikov za oceno učinkovitosti in toksičnosti zdravljenja otrok z juvenilnim idiopatskim artritidom.

Ad 4.

V multicentrični raziskavi, ki je bila objavljena v reviji Science, smo opredelili novo obliko primarne imunske pomanjkljivosti, ki jo povzroča mutacija v genu PIK3CD in je povezana s povečano kinazno aktivnostjo p110 δ proteina. V tem delu raziskovalnega projekta smo opravili tudi podrobno analizo demografskih in kliničnih značilnosti pri največji do sedaj objavljeni seriji bolnikov z avtoinflamatornimi boleznimi. Z raziskovalnim projektom smo ugotovili tudi izvirne podatke o prevalenci, kliničnih in genetskih značilnostih bolnikov s periodičnimi vročinskimi sindromi, posebej familiarno mediteransko vročico, iz držav centralne in JV Evrope.

ANG

Our research proposal was focused on systemic immune-mediated diseases which are one of the most common chronic disorders in pediatric population. Our studies were clinically focused with two main objectives including development of better diagnostic ability for early identification of patients with different systemic immune-mediated diseases and recognition of patients with systemic-immune mediated disease that have worse long-term outcome and impact of treatment on the long-term outcome.

The proposed project focused on the following systemic immune-mediated diseases in children and adolescents:

1. Pediatric antiphospholipid syndrome and juvenile systemic lupus erythematosus
2. Autoimmune responses after vaccinations
3. Mechanisms of drug interactions in pediatric systemic immune-mediated diseases
4. Inherited immune deficiencies - periodic fever syndromes

Ad 1.

The research project significantly contributed to characterization of clinical spectrum in children with antiphospholipid antibodies and provided an insight in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. In the field of childhood-onset systemic lupus erythematosus we

were able to further characterize intracellular STAT1 and STAT5 T cell signaling pathways of cytokines, important for their homeostasis and function. The results of our studies point to possible new targets of more specific and less toxic therapy in SLE and APS with kinase inhibitors.

Ad 2.

The prospective, longitudinal study provided more reliable data on the safety and efficacy of influenza vaccination in healthy adults and in children with JIA and contributed evidence-based data to the scientific and public debate on the role of influenza vaccination.

Ad 3.

The research project provided original new data on the formation of anti-drug antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with biologic agents which was associated with altered pharmacokinetics of the biologics and correlated with therapeutic efficacy. We evaluated also genetic markers of methotrexate metabolism and assessed their value as predictors for efficacy and toxicity of treatment in children with juvenile idiopathic arthritis.

Ad 4.

In a collaborative study published in the journal Science we identified a novel form of primary immunodeficiency caused by gain-of-function mutation in the PIK3CD gene and associated with increased kinase activity of p110 δ protein. Moreover, we provided comprehensive data on demographic and clinical features in the largest published series of patients with autoinflammatory diseases. The research project provided also original data on the prevalence, clinical and genetic background of periodic fever syndromes, particularly familial Mediterranean fever in central and south-eastern European countries.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Raziskovalni projekt je potekal na zastavljenih štirih področjih:

1. Pediatrični antifosfolipidni sindrom in juvenilni sistemski lupus eritematozus
2. Avtoimunski odziv po cepljenju
3. Mehanizmi delovanja zdravil pri pediatričnih sistemskih imunskih boleznih
4. Vrojene motnje imunskega odziva - periodični vročinski sindromi

Ad 1.

1.1 Pediatrični antifosfolipidni sindrom

V sklopu evropskega registra APS smo opravili dolgoročno raziskavo kliničnega in imunološkega sledenja otrok, rojenih materam z APS. Skupno je bilo v raziskavo vključenih 134 otrok, rojenih materam z APS, kar je največja objavljena skupina teh bolnikov do sedaj. Raziskava je pokazala nevrološke razvojne motnje pri manjšem deležu (3%) otrok, pri čemer pri nobenem ni prišlo do nastanka tromboze. Rezultate raziskave smo objavili v izvirnem znanstvenem članku v prestižni revmatološki reviji: Ann Rheum Dis 2013;72:217-22.

Zbrali smo klinične in laboratorijske podatke pri 159 otrocih s povečanimi vrednostmi antifosfolipidnih protiteles (aPL). Pri 25/159 otrocih s povečanimi vrednostmi aPL je prišlo do nastanka tromboze. Omenjena raziskava je prva, ki je pokazala podatke o prevalenci kliničnih manifestacij, povezanih z aPL v neselekcijirani, dobro opredeljeni kohorti otrok s povečanimi aPL. Delo smo predstavili na evropskem pediatričnem revmatološkem kongresu in v obliki povzetka že objavili v SCI indeksirani reviji: Pediatric Rheumatology 2013, 11(Suppl 2):P339. V končni fazi priprave je originalni članek za objavo v indeksirani reviji.

S področja pediatričnega antifosfolipidnega sindroma smo napisali poglavje za osrednji mednarodni učbenik pediatrične revmatologije: Avčin T, O'Neil K. Antiphospholipid syndrome. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. Textbook of pediatric rheumatology, 7th edition. Amsterdam: Elsevier; 2015 (v tisku)

V sodelovanju z imunološkim laboratorijem Bolnišnice dr. Petra Držaja smo opravili analizo avidnosti anti- β 2GPI protiteles proti šestim peptidom β 2GPI pri pediatričnih in odraslih bolnikih z antifosfolipidnim sindromom. Raziskava je pokazala večinoma prisotnost anti- β 2GPI protiteles s heterogeno avidnostjo, v manjšem delu pa so bila prisotna avtoprotitelesa z visoko avidnostjo. Omenjena raziskava predstavlja pomemben prispevek k razjasnitvi patogenetske vloge anti- β 2GPI protiteles pri nastanku tromboz in je bila objavljena v izvirnem znanstvenem članku: *Immunol Res* 2015; 61: 35-44.

1.2. Sistemski lupus eritematozus

Opravili smo analizo limfocitnih populacij pri 60 zdravih otrocih in odraslih, kjer smo analizirali delež regulatornih in efektornih limfocitov ter primerjali STAT1 in STAT5 signalizacijske poti v različnih starostnih obdobjih. Raziskava je pokazala zmanjšan delež celokupnih regulatornih T celic in povečan delež celokupnih efektornih T celic s starostjo ter značilne spremembe v STAT1 in STAT5 signalizaciji T celic pomagalk pri otrocih in mladostnikih. Omenjena raziskava predstavlja pomemben prispevek k razjasnitvi mehanizmov staranja imunskega sistema in je bila sprejeta za objavo v izvirnem znanstvenem članku: Holcar M, et al. Age related differences in percentages of regulatory and effector T lymphocytes and their subsets in healthy individuals and characteristic STAT1/STAT5 signalling response in helper T lymphocytes. *J Immunol Res* (v tisku).

Opravili smo raziskavo fosforilacije izbranih intracelularnih proteinov in merjenja koncentracij limfocitnih subpopulacij pri pediatričnih bolnikih s sistemskimi avtoimunskimi boleznimi. Rezultati raziskave so pokazali pri otrocih s SLE značilno višjo ekspresijo STAT1 proteinov kot pri zdravih kontrolah, kar kaže na močno izraženo IFN signaturo ter mehanizem vzdrževanja vnetja preko JAK-STAT signalnih poti tudi pri pediatričnih bolnikih s SLE. V skladu s tem opažanjem je značilno večja koncentracija CD45RA-FoxP3^{lo} T celic, ki izločajo IFN-gama pri pediatričnih bolnikih s SLE. Delo smo predstavili na evropskem pediatričnem revmatološkem kongresu in v obliki povzetka že objavili v SCI indeksirani reviji: *Pediatric Rheumatology* 2013, 11(Suppl 2):P331. V končni fazi priprave je originalni članek za objavo v indeksirani reviji.

V sodelovanju s Cincinnati Children's Hospital smo opravili raziskavo v kateri smo definirali inaktivno bolezen in klinično remisijo ter določiti spremenljivke s katerimi lahko opredelimo stanje inaktivne bolezni in klinične remisije pri otrocih s SLE. Rezultate raziskave smo objavili v izvirnem članku: *Arthritis Care Res* 2012; 64: 683-93.

V sodelovanju s Cincinnati Children's Hospital in Sao Paolo University smo opravili raziskavo v kateri smo analizirali in predstavili splošno nomenklaturu za bolnike, ki izpolnjujejo ACR klasifikacijske kriterije za SLE z začetkom bolezni v otroštvu. Rezultate raziskave smo objavili v izvirnem članku, ki vključuje predlog nove taksonomije za bolnike s SLE s pričetkom v otroštvu: *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1787-93.

V mednarodni raziskavi smo v sodelovanju pripravili konsenzusna priporočila za kvalitetno obravnavo otrok s SLE na osnovi objavljenih znanstvenih spoznanj. Definirali smo 26. ključnih kazalnikov za spremljanje kvalitete obravnave otrok s SLE. Rezultate raziskave smo objavili v izvirnem članku: *Arthritis Care Res* 2013;65:1416-23.

Ad 2.

Opravili smo originalno raziskavo o varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi pri 31 otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA). V raziskavi smo potrdili varnost cepljenja proti gripi pri otrocih z JIA na imunosupresivskem zdravljenju. Pri vseh bolnikih smo 6. mesecev po cepljenju ugotovili zaščitna protitelesa proti vsaj dvema cepilnima virusoma. Raziskava je pokazala, da je prišlo po cepljenju do značilne spremembe srednje vrednosti IgG antikardiolipinskih protiteles brez kliničnih manifestacij APS. Rezultate raziskave smo objavili v mednarodni recenzirani reviji: Toplak N et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 436-44.

Ad 3.

3.1. Imunogenost bioloških zdravil

V projektu, ki je vključeval pediatrične bolnike iz Slovenije in Italije, smo analizirali prisotnost in vezavne značilnosti protiteles proti infliksimabu pri otrocih in mladostnikih z revmatskimi boleznimi. Ugotovili smo, da so se omenjena protitelesa pojavila pri skoraj 43 % prejemnikov in so bila v vseh primerih povezana z znižano učinkovitostjo infliksimaba za zdravljenje. To nakazuje na pomembnost spremljanja nastanka protiteles proti biološkim zdravilom za učinkovito in ekonomično zdravljenje. Nastala protitelesa smo tudi dodatno okarakterizirali in ugotovili osnovne porazdelitve razredov in podrazredov IgG, ki nakazujejo vrsto in značilnosti imunskega odziva na infliksimab. Rezultate raziskave smo objavili v obliki izvirnega raziskovalnega članka: Kosmač M, et al. Exploring the binding sites of anti-infliximab antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with infliximab. *Pediatr Res* 2011; 69: 243-8.

3.2. Farmakogenetska analiza pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Pri 116 otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom, zdravljenih z metotreksatom, smo opravili analizo genetskih označevalcev za učinkovitost in toksičnost zdravljenja z metotreksatom. Določili smo več polimorfizmov v folatni poti, adenozijski poti in transportnih poteh za metotreksat. Rezultati raziskave kažejo, da je polimorfizem ABCC2 1249G>A (rs2273697) lahko zgodnji pokazatelj neuspešnosti zdravljenja z metotreksatom. Polimorfizmi SLCO 1B1, ABCB1 3435C>T, ABCC2 1019A>G, SLC19A1 80G>A in ABCG2 34G>A so bili povezani s pojavom neželenih učinkov metotreksata. Omenjena raziskava je doktorska naloga Mojce Zajc Avramovič, ki je za raziskavo prejela nagrado za najboljšo predstavitev na European Society of Paediatric Clinical Research 23rd Meeting, June 2014. Delo smo predstavili tudi na evropskem pediatričnem revmatološkem kongresu in v obliki povzetka že objavili v SCI indeksirani reviji: *Pediatric Rheumatology* 2014, 12(Suppl 1):P26. V končni fazi priprave je originalni članek za objavo v indeksirani reviji.

Ad 4.

V sodelovanju s pediatričnim centrom za zdravljenje prirojenih imunskih pomanjkljivosti v Great North Children's Hospital, Newcastleu, Anglija smo objavili delo z naslovom Phosphoinositide 3-Kinase δ Gene Mutation Predisposes to Respiratory Infection and Airway Damage. V članku predstavljamo novo obliko primarne imunske pomanjkljivosti, ki smo jo odkrili pri bolniku iz Slovenije in za katero je značilna dominantna mutacija E1021K, ki vodi do povečanja funkcije kinaze p110 δ . Limfociti teh bolnikov imajo povečan nivo fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfata, kar vodi v inducirano celično smrt. Delo je bilo objavljeno v prestižni reviji *Science* 2013 15;342:866-71.

V sklopu evropskega registra Eurofever smo opravili analizo kliničnih podatkov pri 1880 bolnikih z avtoinflamatornimi boleznimi. Omenjena analiza predstavlja do sedaj največjo objavljeno kohorto bolnikov z avtoinflamatornimi boleznimi, pri čemer je imelo 703 bolnikov genetsko potrjeno bolezen. Rezultati raziskave so bili objavljeni kot izvirni članek v prestižni revmatološki reviji: *Toplak N, et al. Ann Rheum Dis.* 2012;71:1177-82.

V sklopu evropskega registra Eurofever smo opravili raziskavo genetskih, demografskih in kliničnih značilnosti avtoinflamatornega sindroma povezanega z receptorjem za TNF (TRAPS). V spletni register so bili vključeni podatki 158 bolnikov s sindromom TRAPS. Raziskava je pokazala genetsko heterogenost bolnikov s TRAPS, pri čemer sta bili najpogostejši okvari gena TNFRSF1A R92Q in T50M. V tej do sedaj največji objavljeni seriji bolnikov je genetsko heterogenost bolnikov s TRAPS spremljal variabilen fenotip ob prezentaciji bolezni. Rezultati raziskave so bili objavljeni kot izvirni članek v prestižni revmatološki reviji: *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2160-7.

Opravili smo raziskavo deleža prenašalcev in spekter mutacij v MEFV genu med domnevno zdravimi osebami in suspektnimi bolniki s familiarno mediteransko vročico. Analize smo opravili pri 507 domnevno zdravih osebah iz petih držav iz centralne in JV Evrope. Heterozigotne prenašalce mutacij smo našli pri domnevno zdravih osebah iz

različnih držav: Makedonija 16%, Srbija 11%, Bosna in Hercegovina 8%, Slovenija 6% in Madžarska 5%. Najpogostejša mutacija pri zdravih kontrolah je bila K695R, ki je predstavljala 40% mutiranih alelov. Najpogostejša mutacija pri bolnikih s sumom na FMF je bila M694V in nato K695R. Omenjena raziskava kaže večji delež prenašalcev (9,3%) za mutacije MEFV od pričakovanega v državah centralne in JV Evrope. Rezultati raziskave so bili sprejeti za objavo v mednarodni recenzirani reviji: Debeljak M, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. Clin Exp Rheumatol (v tisku).

Opravili smo raziskavo kliničnih značilnosti in molekularno-genetskega ozadja pri 81 bolnikih s sindromom periodične vročice z aftoznim stomatitisom, faringitisom in adenitisom (PFAPA), pri katerih smo opravili analizo genov AIM2, MEFV, NLRP3 in MVK. Skupno smo našli 4 variante NLRP3 pri 13 bolnikih in 6 variant MEFV pri 5 bolnikih. V genih MVK in AIM2 pri naših bolnikih nismo odkrili mutacij. Naši rezultati kažejo, da je sindrom PFAPA lahko posledica multiplih nizko penetrantnih mutacij različnih genov v kombinaciji z epigenetskimi in dejavniki iz okolja, ki povzročijo enotno klinično sliko bolezni. Rezultati raziskave so bili sprejeti za objavo v mednarodni recenzirani reviji: Perko D, et al. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. Mediators Inflamm (v tisku).

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

V sklopu raziskovalnega projekta smo realizirali in presegli vse zastavljene cilje (podrobnosti so navedene v poročilu o realizaciji).

Ad 1.

V skladu s planom smo zaključili raziskave s področja antifosfolipidnega sindroma in sistemskega lupusa pri otrocih. Objavili smo šest izvernih znanstvenih člankov v SCI revijah, od tega je bil en članek objavljen v revmatološki reviji z najvišjim faktorjem vpliva Ann Rheum Dis. S področja pediatričnega antifosfolipidnega sindroma smo objavili poglavje v osrednjem mednarodnem učbeniku pediatrične revmatologije, pri čemer je vodja projekta Prof. Tadej Avčin prvi avtor poglavja. S področja antifosfolipidnega sindroma in sistemskega lupusa eritematozusa pri otrocih smo že pripravili dva dodatna originalna članka, ki sta trenutno v presoji za objavo v indeksirani reviji.

Ad 2.

V tem delu raziskovalnega projekta smo opravili originalno raziskavo o varnosti in učinkovitosti cepljenja proti gripi pri 31 otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom ter rezultate raziskave objavili kot izvorni članek v SCI reviji. Omenjeno delo je dr. Nataša Toplak opravila v okviru svoje doktorske naloge, ki jo je v letu 2012 uspešno zagovarjala.

Ad 3.

Opravili smo analizo prisotnosti in vezavne značilnosti protiteles proti infliksimabu pri otrocih in mladostnikih z revmatskimi boleznimi. Rezultate raziskave smo objavili v obliki izvirnega raziskovalnega članka v SCI reviji. Omenjeno delo je dr. Miha Kosmač opravil v okviru doktorske naloge, ki jo je v letu 2011 uspešno zagovarjal. Zaključili smo farmakogenetsko analizo pri bolnikih z JIA pri čemer smo rezultate uspešno

predstavili na mednarodnih srečanjih. Omenjena raziskava predstavlja doktorsko nalogo Mojce Zajc Avramovič, dr. med., ki jo bo predvidoma v letu 2015 objavila v obliki znanstvenega članka ter zagovarjala konec leta 2015.

Ad 4.

V tem delu projekta smo zaključili raziskave na področju vrojenih motenj imunskega odziva in periodičnih vročinskih sindromov. Objavili smo pet izvirnih znanstvenih člankov v SCI revijah, od tega je bil en članek objavljen v prestižni znanstveni reviji Science, dva pa v revmatološki reviji z najvišjim faktorjem vpliva Ann Rheum Dis. Ta del raziskovalnega projekta ocenjujemo kot izjemno uspešen.

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

Sprememb programa ali sestave projektne skupine ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	0	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Mutacija v genu za fosfoinozimid 3-kinazo δ je povezana z okužbami dihal in okvaro dihalnih poti.
		ANG	Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage.
	Opis	SLO	Genetske mutacije povzročajo primarne imunske pomanjkljivosti (PIP), ki so povezane s pogostejšimi okužbami. V članku opisujemo sindrom aktivirane PI3K- δ (APDS), ki je PIP povezana z dominantno aktivacijsko mutacijo, pri kateri lizin nadomesti glutaminsko kislino na mestu 1021 (E1021K) v proteinu p110 δ . Ta protein je katalitska podenota fosfoinozimid 3-kinaze δ (PI3K δ), ki jo kodira gen PIK3CD. V raziskavi smo našli mutacijo E1021K pri 17 bolnikih iz sedmih nesorodnih družin in pri nobeni izmed 3346 pregledanih zdravih oseb. Značilnost sindroma APDS so bile ponavljajoče okužbe dihal, napredujoča okvara dihalnih poti, limfopenija, povečan delež tranzicijskih B celic, povečan nivo imunoglobulinov M, znižan nivo imunoglobulinov G2 v serumu in okvarjen imunski odziv po cepljenju. Mutacija E1021K povzroči tesnejši stik z membrano in poveča kinazno aktivnost p110 δ . Limfociti teh bolnikov imajo povečan nivo fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfata in fosforiliran AKT protein kar vodi v inducirano celično smrt. Selektivni inhibitorji p110 δ kot npr. IC87114 in GS-1101 zmanjšajo aktivnost okvarjenega encima in vitro, kar kaže na možen terapevtski pristop pri bolnikih s sindromom APDS.
		ANG	Genetic mutations cause primary immunodeficiencies (PIDs) that predispose to infections. Here, we describe activated PI3K- δ syndrome (APDS), a PID associated with a dominant gain-of-function mutation in which lysine replaced glutamic acid at residue 1021 (E1021K) in the p110 δ protein, the catalytic subunit of phosphoinositide 3-kinase δ (PI3K δ), encoded by the PIK3CD gene. We found E1021K in 17 patients from seven unrelated families, but not among 3346 healthy subjects. APDS was characterized by recurrent respiratory infections, progressive airway damage, lymphopenia, increased circulating transitional B cells, increased immunoglobulin M, and reduced immunoglobulin G2 levels in serum and impaired vaccine responses. The E1021K mutation enhanced membrane association and kinase activity of p110 δ . Patient-derived lymphocytes had increased levels of phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate and phosphorylated AKT protein and were prone to activation-induced cell death. Selective p110 δ inhibitors IC87114 and GS-1101 reduced the activity of the mutant enzyme in vitro, which suggested a therapeutic

		approach for patients with APDS.
	Objavljeno v	Science 2013;342:866-71. Impact factor: 31.477
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	29584857 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Mednarodni register avtoinflamatornih bolezni
		<i>ANG</i> An international registry on autoinflammatory diseases
	Opis	<p><i>SLO</i> Namen: Analiza demografskih podatkov v prvih 18. mesecih vključevanja bolnikov v mednarodni register avtoinflamatornih bolezni v sklopu projekta Eurofever. Metode: Spletni register v katerem se zbirajo klinične informacije o avtoinflamatornih boleznih in podobnih stanjih je dostopen za registrirane uporabnike spletnih strani PRINTO. Anonimizirani podatki se zbirajo s pomočjo standardiziranih vprašalnikov. Rezultati: V Eurofever register je vključenih 1880 bolnikov (M:Ž=916:964) iz 67 centrov v 31 državah. Večina bolnikov (1388; 74%) je iz zahodne Evrope, 294 (16%) in vzhodnega ali južnega Sredozemlja (Turčija, Izrael, Severna Afrika), 106 (6%) iz vzhodne Evrope, 54 iz Azije, 27 iz Južne Amerike in 11 iz Avstralije. Skupno je vključenih 1049 bolnikov s klinično diagnozo monogeneske avtoinflamatorne bolezni. Genetske analize so bile opravljene pri 993 bolnikih (95%): 703 bolnikov je imelo genetsko potrjeno bolezen in 197 bolnikov je bilo heterozigotnih prenašalcev mutacij v genih, ki so okvarjeni pri bolnikih z recesivno podedovanimi avtoinflamatornimi boleznimi. Mediana zakasnitev pri postavitvi diagnoze je bila 7,3 let (razpon 0.3-76), z očitnim skrajšanjem časa do postavitve diagnoze pri bolnikih, ki so bili rojeni po letu 1997, ko je bil odkrit prvi gen povezan z avtoinflamatorno boleznijo. Zaključek: Dostopen je spletni register bolnikov z avtoinflamatornimi boleznimi v katerem so zbrani podatki o kliničnih manifestacijah, poteku bolezni in odgovoru na zdravljenje. Veliko število bolnikov vključenih v register omogoča v bodoče izvedbo primerjalnih raziskav med različnimi avtoinflamatornimi boleznimi.</p> <p><i>ANG</i> Objective: To report on the demographic data from the first 18 months of enrollment to an international registry on autoinflammatory diseases in the context of the Eurofever project. Methods: A web-based registry collecting baseline and clinical information on autoinflammatory diseases and related conditions is available in the member area of the PRINTO web-site. Anonymised data were collected with standardised forms. Results: 1880 (M:F=916:964) individuals from 67 centers in 31 countries have been entered in the Eurofever registry. Most of the patients (1388; 74%), reside in western Europe, 294 (16%) in the eastern and southern Mediterranean region (Turkey, Israel, North Africa), 106 (6%) in eastern Europe, 54 in Asia, 27 in South America and 11 in Australia. In total 1049 patients with a clinical diagnosis of a monogenic autoinflammatory diseases have been enrolled; genetic analysis was performed in 993 patients (95%): 703 patients have genetically confirmed disease and 197 patients are heterozygous carriers of mutations in genes that are mutated in patients with recessively inherited autoinflammatory diseases. The median diagnosis delay was 7.3 years (range 0.3-76), with a clear reduction in patients born after the identification of the first gene associated with autoinflammatory diseases in 1997. Conclusion: A shared online registry for patients with autoinflammatory diseases is available and enrollment is ongoing. Currently, there are data available for analysis on clinical presentation, disease course, and response to treatment, and to perform large scale comparative studies between different conditions.</p>
	Objavljeno v	British Medical Association; Annals of the Rheumatic Diseases; 2012; Vol. 71, iss. 7; str. 1177-1182; Impact Factor: 9.111; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.962; A': 1; A': 1; WoS: WH; Avtorji / Authors: Toplak Nataša, Frenkel Joost, Ozen Seza, Lachmann Helen J

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	658860	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Evropski register otrok, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom
		ANG	European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome
	Opis	SLO	<p>Cilji: V raziskavi smo nameravali opisati dolgoročen izhod in imunološki status pri otrocih, rojenih materam z antifosfolipidnim sindromom. Poleg tega smo želeli opredeliti kazalce za nastanek morebitnih nepravilnosti pri otrocih ter opraviti korelacijo z imunološkim profilom pri materah. Metode: Opravljena je bila dolgoročna prospektivna multicentrična evropska raziskava. Spremljanje je vključevalo klinični pregled, podatke o rasti, razvojnih mejnikih in presejalne teste za določitev antifosfolipidnih protiteles (aPL). Otroci so bili pregledani v starosti 3, 9, 24 mesecev in 5 let.</p> <p>Rezultati: Vključenih je bilo 134 otrok (65 deklic, porodna teža 3000g , dolžina 48,3 cm). 16% je bilo nedonošenčkov (<37 tednov; n=22) in 14% je imelo težo pod 2500 g (n=19). Zapleti v neonatalnem obdobju so bili pri 18 otrocih (13%), od tega okužbe pri petih (4%). V času 5 letnega spremljanja ni prišlo pri nobenem do tromboze ali znakov systemskega lupusa eritematozusa (SLE). Pri štirih otrocih je prišlo do nevroloških razvojnih motenj, kot so avtizem, hiperaktivnost, motnje hranjenja, govorni zaostanek in aksiana hipotonija z razvojnim zaostankom. Ob rojstvu so bili lupusni antikoagulanti prisotni pri štirih (4%), antikardiolipinska protitelesa (aCL) IgG pri 18 (16%) in antiβ2GPI IgG/M protitelesa pri 16 (15%) oz. treh (3%) bolnikih. aCL IgG in in antiβ2GPI so izzvenela pri 6 mesecih pri devetih (17%) bolnikih, medtem ko so bila aPL stalnoprisona pri 10% otrok. aCL in antiβ2GPI IgG pred dopolnjenim 6. mesecem starosti so korelirala s prisotnostjo materinih protiteles (p<0,05). Zaključek: Kljub prisotnosti aPL pri otrocih ni prišlo do nastanka tromboz ali SLE. Pri teh otrocih lahko pride do razvojnih nevroloških okvar, zaradi česar je potrebno dolgoročno spremljanje.</p>
		ANG	<p>Objectives This study aimed to describe the long-term outcome and immunological status of children born to mothers with antiphospholipid syndrome, to determine the factors responsible for childhood abnormalities, and to correlate the child's immunological profile with their mothers. Methods A prospective follow-up of a European multicentre cohort was conducted. The follow-up consisted of clinical examination, growth data, neurodevelopmental milestones and antiphospholipid antibodies (APL) screening. Children were examined at 3, 9, 24 months and 5 years. Results 134 children were analysed (female sex in 65 cases, birth weight 3000g, height 48,3 cm). Sixteen per cent had a preterm birth (<37 weeks; n=22), and 14% weighted less than 2500 g at birth (n=19). Neonatal complications were noted in 18 cases (13%), with five infections (4%). During the 5-year follow-up, no thrombosis or systemic lupus erythematosus (SLE) was noted. Four children displayed behavioural abnormalities, which consisted of autism, hyperactive behaviour, feeding disorder with language delay and axial hypotony with psychomotor delay. At birth lupus anticoagulant was present in four (4%), anticardiolipin antibodies (ACL) IgG in 18 (16%), anti-β2 glycoprotein-I (anti-β2GPI) IgG/M in 16 (15%) and three (3%), respectively. ACL IgG and anti-β2GPI disappeared at 6 months in nine (17%) and nine (18%), whereas APL persisted in 10% of children. ACL and anti-β2GPI IgG were correlated with the same mother's antibodies before 6 months of age (p<0.05). Conclusion Despite the presence of APL in children, thrombosis or SLE were not observed. The presence of neurodevelopmental abnormalities seems to be more important in these children, and could justify long-term follow-up.</p>

	Objavljeno v	British Medical Association; Annals of the Rheumatic Diseases; 2013; Vol. 72, iss. 2; Str. 217-222; Impact Factor: 9.270; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.002; A'': 1; A': 1; WoS: WH; Avtorji / Authors: Mekinian Arsene, Avčin Tadej, Ambrožič Aleš, Tomšič Matija, Novak-Antolič Živa	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	657580	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Varnost in učinkovitost cepljenja proti gripi pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom
		ANG	Safety and efficacy of influenza vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis
	Opis	SLO	Namen: Cepljenje proti gripi je pogosto priporočeno pri otrocih z revmatskimi boleznimi, vendar se v klinični praksi redko izvaja. V longitudinalni raziskavi smo preučevali varnost in učinkovitost cepljenja proti sezonski gripi pri skupini otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA). Metode: 31 otrok s stabilnim JIA (10 dečkov, 21 deklic, srednja starost 11,0 let), ki so prejeli različno terapijo ter 14 otrok iz kontrolne skupine (10 dečkov, 4 deklice, srednja starost 11,9 let) je prejelo cepivo proti sezonski gripi Begrivac 2008/2009. Pri otrocih iz obeh skupin smo spremljali morebitne neželene učinke in okužbe v obdobju 6. mesecev po cepljenju. Tvorbo avtoprotiteles in zaščitnih protiteles proti cepilnim sevom gripe smo določili v vzorcih odvzetih pred cepljenjem ter 1. in 6. mesecev po cepljenju. Rezultati: Enajst (35%) otrok z JIA in 5 (36%) otrok iz kontrolne skupine je poročalo o kratkotrajnih neželenih učinkih. Zagon JIA en mesec po cepljenju smo opazili pri 4 (13%) bolnikih in v naslednjih 5. mesecih pri 7 (23%) bolnikih. Imunski odziv en mesec po cepljenju je bil ustrezen tako v kontrolni kot v preučevani skupini bolnikov, vendar ne tudi v podskupini štirih otrok, ki so prejeli terapijo z anti-TNF. Šest mesec po cepljenju nismo opazili razlik v imunskem odzivu s tvorbo zaščitnih protiteles med kontrolno in preučevano skupino bolnikov. Spremembe v srednji vrednosti avtoprotiteles po cepljenju smo opazili samo za IgG aCL pri otrocih z JIA. Zaključek: Pri otrocih z JIA in kontrolni skupini ni prišlo do dolgoročnih neželenih učinkov po cepljenju proti sezonski gripi. Pri 35% otrok z JIA smo ugotovili zagon bolezni v obdobju 6. mesec po cepljenju. Zaščitna protitelesa proti vsaj dvem cepilnim sevom gripe smo ugotovili 6. mesecev po cepljenju pri vseh bolnikih.
		ANG	OBJECTIVES: Influenza vaccination in children with rheumatic diseases is often recommended, but not frequently performed. Our aim was to assess the safety and efficacy of annual influenza vaccination in a longitudinal follow-up study of an unselected group of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). METHODS: Thirty-one children with stable JIA (10 boys, 21 girls, mean age 11.0 years) receiving various therapies and 14 children in a control group (10 boys, 4 girls, mean age 11.9 years) were vaccinated with the annual influenza vaccine Begrivac 2008/2009. The children in both groups were followed for adverse events and infections 6 months after vaccination. Autoantibodies production and antibody titers against three vaccine viruses were determined in serial samples taken before, 1 and 6 months after vaccination. RESULTS: Eleven (35%) children with JIA and 5 (36%) children in the control group reported short-term adverse events. A JIA flare was observed one month after vaccination in 4 (13%) patients, and in the following five months in 7 (23%) patients. The response to vaccination after one month was significant in the control and study groups as a whole, but not in a subgroup of 4 children receiving anti-TNF- α therapy. After six months, no significant differences in the protective titers against vaccine viruses among the patient and control groups were observed. Changes in the mean values of autoantibodies after vaccination

		were found only for IgG aCL in the JIA group. CONCLUSIONS: No long-term adverse events were reported after influenzavaccination in JIA and control group. Thirty-five percent of children with JIA experienced flare of the disease after vaccination. Protective antibodies against at least 2 vaccine viruses 6 months after vaccination were detected in all patients.
	Objavljeno v	Clinical and Experimental Rheumatology.; Clinical and Experimental Rheumatology; 2012; Vol. 30, iss. 3; str. 436-444; Avtorji / Authors: Toplak Nataša, Šubelj Vesna, Kveder Tanja, Čučnik Saša, Prosenec Katarina, Trampuš-Bakija Alenka, Avčin Tadej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	582060 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i> Delež prenašalcev in spekter mutacij v genu MEFV v centralni in jugovzhodni evropski populaciji
		<i>ANG</i> The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations
	Opis	<i>SLO</i> <p>Familiarna mediteranska vročica (FMF) je avtosomno recesivna bolezen katere vzrok je mutacija gena MEFV. Največji delež prenašalcev za mutacije MEFV je v populacijah vzhodnega Mediterana, medtem ko je prisotnost mutacije v populacijah zahodnega Mediterana manjša. Namen omenjene raziskave je bil opredeliti delež prenašalcev in spekter mutacij v MEFV genu med domnevno zdravimi osebami in suspektimi bolniki z FMF iz centralne in JV Evrope.</p> <p>Metode: Analize smo opravili pri 507 domnevno zdravih oseb iz petih držav iz centralne in JV Evrope. Eksona 2 in 10 MEFV gena smo pomnožili s PCR and skevenirali z ABI prism 310 genetskim analizatorjem. Testirali smo 6 najpogostejših mutacij MEFV gena V726A, K695R, M694V, M694I, M680I v eksonu 10, in E148Q v eksonu 2. Pri bolnikih s sumom na FMF smo opravili analizo vseh eksonov.</p> <p>Rezultati: Celokupni delež prenašalcev MEFV mutacij je bil višji, kot smo pričakovali (9,3%). V celotni kohorti nismo našli dveh mutacij pri nobenem izmed domnevno zdravih preiskovancev. Heterozigotne prenašalce mutacij smo našli pri domnevno zdravih osebha iz različnih držav centralne in JV Evrope: Makedonija 16%, Srbija 11%, Bosna in Hercegovina 8%, Slovenija 6% in Madžarska 5%. Najpogostejša mutacija pri zdravih kontrolah je bila K695R, ki je predstavljala 40% mutiranih alelov. Najpogostejša mutacija pri bolnikih s sumom na FMF je bila M694V in nato K695R.</p> <p>Zaključek: V populacijah iz držav centralne in JV Evrope smo našli večji delež prenašalcev za mutacije MEFV od pričakovanega. 40% prenašalcev je bilo nosilcev mutacije K695R.</p>
		<i>ANG</i> <p>Objectives: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal-recessive disorder caused by mutations in MEFV gene. Eastern Mediterranean populations have the highest number of carriers, whereas western Mediterranean populations are less frequently affected. The aim of this study was to determine the carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in apparently healthy populations and in suspected FMF patients from central and southeastern European (CSEE) countries.</p> <p>Methods: We screened 507 apparently healthy persons from 5 CSEE countries. Exons 2 and 10 of the MEFV gene were PCR amplified and subsequently sequenced with ABI prism310 genetic analyzer. Six most common mutations in the MEFV gene were tested: V726A, K695R, M694V, M694I, M680I in exon 10, and E148Q in exon 2. In suspected FMF patients we screened all MEFV exons in selected cases.</p> <p>Results: The overall carrier frequency of all MEFV mutations was higher than expected (9.3%). In the whole cohort we did not find any apparently healthy persons with two mutations. Heterozygous mutations were found in apparently healthy subjects from different CSEE countries as follows:</p>

		Macedonia 16%, Serbia 11%, Bosnia and Herzegovina 8%, Slovenia 6% and Hungary 5%. The most common mutation in healthy controls was K695R, appearing in 40% of mutated alleles. The most common mutation in suspected FMF patients was M694V, followed by K695R. Conclusion: We found higher than expected carrier rate of MEFV gene mutations in populations from CSEE countries. It is interesting to note that 40% of detected carriers carry the K695R mutation.
Objavljeno v		Clin Exp Rheumatol 2015 (in press); IF 2,973 Avtorji: Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanović V, Radović J, Perko D, Vojnović J, Constantin T, Kuzmanovska D, Avčin T
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<p><i>SLO</i> Organizacija 20. evropskega pediatričnega revmatološkega kongresa v Ljubljani</p> <p><i>ANG</i> Organization of the 20th European Pediatric Rheumatology Congress in Ljubljana</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Organizirali smo največji mednarodni kongres pediatrične revmatologije z 940 udeleženci iz 69 držav v Cankarjevem domu v Ljubljani. Predsednik organizacijskega odbora je bil vodja raz. projekta Prof. Tadej Avčin</p> <p><i>ANG</i> We organized the largest international pediatric rheumatology congress with 940 participants from 69 countries in Cankarjev dom, Ljubljana, Slovenia. President of the organising committee was research project leader Prof. Tadej Avčin.</p>
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Pediatric Rheumatology 2013; 11 (Suppl 2) ISIS 2014; 23: 50-52.
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
2.	COBISS ID	265013248 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Učinkovitost cepljenja proti gripi in njegov vpliv na osnovno bolezen pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom</p> <p><i>ANG</i> Efficacy of influenza vaccination and its influence on disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis</p>
		<p>Ozadje: Cepljenje proti gripi pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom je priporočljivo, vendar imajo starši in tudi zdravniki pogosto dvom v učinkovitost in varnost cepljenja. Namen raziskave je bil ugotoviti učinkovitost in neželene učinke cepljenja proti gripi ter oceniti njegov vpliv na aktivnost bolezni pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom. Glede na rezultate raziskave o možni sprožitvi tvorbe avtoproteles pri domnevno zdravih odraslih po cepljenju proti gripi nas je zanimalo, če do nastanka avtoproteles pride tudi po cepljenju proti gripi pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom.</p> <p>Metode: V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 31 otrok s stabilnim juvenilnim idiopatskim artritisom (10 dečkov, 21 deklic, srednja starost 11.0 let), ki so prejeli različna zdravila. V kontrolno skupino otrok je bilo vključenih 14 otrok, ki so bili v času cepljenja proti gripi spremljani v</p>

	Opis	<p>SLO</p> <p>Kardiološki ambulantni Pediatrične klinike zaradi bolezni srca ali suma na bolezen srca (10 dečkov, 4 deklice, srednja starost 11.9 let). Vsi otroci, vključeni v raziskavo, so bili cepljeni s sezonskim cepivom proti gripi Begrivac® v sezoni 2008/2009. Učinkovitost cepljenja proti gripi smo ocenjevali glede na število okužb z virusom gripe šest mesecev po cepljenju in z določanjem imunogenosti cepiva. Število virusnih okužb smo sledili z analiziranjem ustnih in nosnih brisov, ki so jih v primeru okužbe, v skladu z natančnimi navodili, odvzeli starši doma. Zaščitna protitelesa proti trem cepilnim sevom virusa gripe so bila določena v zaporednih vzorcih pred cepljenjem, 1 mesec in 6 mesecev po cepljenju. Otroke v obeh skupinah smo spremljali glede neželenih učinkov 6 mesecev po cepljenju. Po cepljenju smo določali ANA, anti-ENA, ANCA, IgG/IgM aCL, IgG/IgM/IgA antiβ2GPI avtoprotitelesa in LA v zaporednih vzorcih odvzetih pred cepljenjem, 1 mesec in 6 mesecev po cepljenju. Pri otrocih z juvenilnim idiopatskim artritisom smo spremljali aktivnost bolezni 6 mesecev po cepljenju. Da bi lahko bolje ocenili vpliv cepljenja proti gripi na aktivnost juvenilnega idiopatskega artritisa smo vključili tudi skupino 31 necepljenih otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom (13 dečkov, 18 deklic, srednja starost 8.0 let).</p> <p>Rezultati: Število okužb z virusom gripe po cepljenju se med skupino otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom in kontrolno skupino ni statistično značilno razlikovalo. Trije otroci so se v opazovalnem času 6 mesecev po cepljenju okužili z virusom gripe. Porast srednjih vrednosti z aščitnih protiteles je bil en mesec po cepljenju statistično značilen za vse tri cepilne seve virusa gripe v skupini otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom in v kontrolni skupini, ne pa tudi v podskupini štirih otrok, ki so bili zdravljeni z biološkimi zdravili, usmerjenimi proti dejavniku tumorske nekroze α. Šest mesecev po cepljenju ni bilo statistično značilne razlike v vrednostih titrov zaščitnih protiteles za cepilne seve virusa gripe med skupino otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom in kontrolno skupino. Enajst otrok (35%) z juvenilnim idiopatskim artritisom in pet otrok (36%) v kontrolni skupini je imelo kratkotrajne neželene učinke cepljenja. Spremembe v srednjih vrednostih avtoprotiteles po cepljenju so bile prisotne samo za IgG antikardiolipinska protitelesa v skupini otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom, vendar pa razlika 6 mesecev po cepljenju ni dosegla statistične značilnosti ($p=0.05$). Zagon juvenilnega idiopatskega artritisa en mesec po cepljenju so imeli štirje otroci (13%). V nadaljnjih petih mesecih je zagon bolezni imelo še sedem otrok (23%).</p> <p>Zaključek: Cepljenje otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom proti gripi je bilo učinkovito. Zaščitna protitelesa za vsaj dva cepilna seva virusa gripe 6 mesecev po cepljenju so imeli vsi otroci z juvenilnim idiopatskim artritisom. Zaščitna protitelesa proti vsem trem cepilnim sevom virusa gripe je imelo 24 otrok (77%) z juvenilnim idiopatskim artritisom. V opazovalnem obdobju 6 mesecev po cepljenju je imelo zagon juvenilnega idiopatskega artritisa 35% otrok.</p> <p>Background: Influenza vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis is often recommended, but not frequently performed. The aim of the study was to assess the efficacy of annual influenza vaccination and adverse events after vaccination. Influence of influenza vaccination on diseases activity was evaluated. According to results of the study on induction of autoantibodies in apparently healthy adults after influenza vaccination, the second aim was also to assess the induction of autoantibodies after influenza vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis.</p> <p>Methods: Thirtyone children with stable juvenile idiopathic arthritis (10 boys, 21 girls, mean age 11.0 years) receiving various therapies and 14 children in a control group (10 boys, 4 girls, mean age 11.9 years), followed at Cardiology outpatient service at University children's hospital Ljubljana for congenital cardiac disease or investigated for suspected</p>
--	------	---

		<p>cardiac disease, were vaccinated with the annual influenza vaccine Begrivac® 2008/2009. The efficacy of influenza vaccination was evaluated by determination of the number of infectious episodes with influenza during the 6 month period after the vaccination and by the immunogenicity of the influenza vaccine. Viral infections were followed by oral and nasal swabs analysis. In a case of infectious episode swabs were taken by parents according to precise instructions. Protective antibodies against three vaccine viruses were determined in serial samples taken before, 1 month and 6 months after vaccination. Children in both groups were followed for adverse events 6 months after vaccination. ANA, anti-ENA, ANCA, IgG/IgM aCL, IgG/IgM/IgA antiβ2GPI autoantibodies and LA production was determined in serial samples taken before, 1 month and 6 months after vaccination. The activity of juvenile idiopathic arthritis was followed in an observational time of 6 months after vaccination. To better assess the impact of influenza vaccination on disease activity, group of 31 unvaccinated children with juvenile idiopathic arthritis (13 boys, 18 girls, mean age 8.0 years) was included in the study.</p> <p>Results: There was no statistically significant difference in the rate of influenza infection between the children with juvenile idiopathic arthritis and children in the control group. Three children got influenza infection in the observational period of 6 months after vaccination. The response to vaccination after one month was significant for all three influenza vaccine viruses in the control group and in the group of children with JIA as a whole, but not in a subgroup of 4 children receiving antiTNFα therapy. After six months, no significant differences in the protective titers against vaccine viruses among the patient and control groups were observed. Eleven (35%) children with juvenile idiopathic arthritis and five (36%) children in the control group reported shortterm adverse events. Changes in the mean values of autoantibodies after vaccination were found only for IgG anticardiolipin antibodies in the study group of children with juvenile idiopathic arthritis but the difference was not statistically significant (p=0.05). A juvenile idiopathic arthritis flare was observed one month after vaccination in 4 (13%) patients, and in the following five months in 7 (23%) patients.</p> <p>Conclusion: Vaccination against influenza was effective in a study group of children with juvenile idiopathic arthritis. Protective antibodies against at least two vaccine viruses 6 months after vaccination were detected in all patients. Protective antibodies against three vaccine viruses 6 months after vaccination were detected in 24 (77%) children with juvenile idiopathic arthritis. Thirty five percent of children with juvenile idiopathic arthritis experienced flare of the disease in an observational time of 6 months after vaccination.</p>				
	ANG					
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom				
	Objavljeno v	N. Toplak; 2012; 115 f.; Avtorji / Authors: Toplak Nataša				
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija				
3.	COBISS ID	255788032 Vir: COBISS.SI				
	Naslov	<table border="1"> <tr> <td>SLO</td> <td>Analiza protiteles proti infliksimabu pri otrocih in mladostnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom</td> </tr> <tr> <td>ANG</td> <td>Analysis of antiinflximab antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis.</td> </tr> </table>	SLO	Analiza protiteles proti infliksimabu pri otrocih in mladostnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom	ANG	Analysis of antiinflximab antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis.
SLO	Analiza protiteles proti infliksimabu pri otrocih in mladostnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom					
ANG	Analysis of antiinflximab antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis.					
		V pričujočem doktorskem delu smo analizirali protitelesa proti infliksimabu (ATI) pri otrocih in mladostnikih z JIA. Podobno kot pri drugih študijah pri odraslih smo ugotovili, da so se ATI pojavila pri kar 43% prejemnikov infliksimaba. Ugotovili smo tudi, da je nastanek ATI znižal				

Opis	SLO	povezan z nižanimi serumske serumskimi koncentracije koncentracijami infliksimaba in najverjetneje in tako zmanjšanjem njegove njegove učinkovitosti. Pri analizi ATI smo največ pozornosti namenili proučevanju, kam na molekuli infliksimaba se ATI vežejo. Ugotovili smo, da se, kot smo predvidevali, večina ATI veže na variabilni del infliksimaba, torej na del, kjer se nahajajo aminokislinski ostanki mišjega izvora. Kljub temu da smo z različnimi metodami poskušali vezavna mesta – epitope ATI kartirati bolj natančno, pri tem z nobeno od uporabljenih metod nismo bili uspešni. To smo pojasnili z ugotovitvijo, da se ATI vežejo izključno na diskontinuirane epitope infliksimaba, torej jih sestavljajo aminokislinski ostanki, ki se nahajajo na različnih delih zaporedja infliksimaba in se zbližajo šele po zvitju v pravilno prostorsko konformacijo. Take epitope je precej težje kartirati, saj so metode, ki to omogočajo, redke in niso vedno zanesljive.	
	ANG	In the described study we analyzed the antiinfliximab antibody response in pediatric patients with JIA treated with infliximab. Similarly to other studies in adults we found that antibodies to infliximab (ATI) developed in 43% of the patients. We also observed that the formation of ATI is associated with decreased infliximab serum trough levels, which is the most likely cause of the and a loss of infliximab efficacy. The majority of our efforts were focused on elucidating where on the infliximab molecule the ATI bind. As predicted, we observed that the majority of ATI bind the variable regions of infliximab, which are the regions where the amino acid residues of murine origin can still be found. To define the binding sites, or epitopes, of these ATI more precisely, we tried a number of different methods for epitope mapping. However, none of the methods that we used in our study proved to be successful. We attributed our shortcomings to the finding that all of the antibody epitopes were composed of discontinuous segments of infliximab only coming into proximity to one another in the folded conformation. Discontinuous epitopes are much more difficult to map, as there are few methods to do so and those methods that exist do not always yield reliable results.	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	M. Kosmač]; 2011; VIII, 97 f.; Avtorji / Authors: Kosmač Miha		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
4.	COBISS ID	657836	Vir: COBISS.SI
Opis	SLO	Taksonomija sistemskega lupusa eritematozusa z začetkom v otroštvu	
	ANG	Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood	
Opis	SLO	<p>Namen: Predstaviti splošno nomenklaturu za bolnike, ki izpolnjujejo ACR klasifikacijske kriterije za sistemske lupus eritematozus (SLE) z začetkom bolezni v otroštvu.</p> <p>Metode: Pregledali smo medicinsko literaturo za vse raziskave s tarčno populacijo v obdobju od leta 1960 do 2011, da bi dobili vpogled v uporabljeno terminologijo pri otrocih in mladostnikih s SLE. Prav tako smo preučevali starostno mejo in klinične značilnosti bolnikov s SLE s pričetkom v otroštvu in v odrasli dobi. Dobljene podatke smo primerjali s terminologijo, ki je uveljavljena za druge kronične bolezni z začetkom v otroštvu oziroma v odrasli dobi.</p> <p>Rezultati: Ugotovili smo izrazito raznolikost v starostni meji za opredelitev bolezni z začetkom v otroštvu, ki se je gibala med 1421 leti, vendar je bila pri večini študij uporabljena meja 18 let. Glavni sinonimi v medicinski literaturi so bili SLE brez starostno jasno opredeljenega z ačetka bolezni, SLE s pričetkom v otroški dobi, juvenilni SLE in pediatrični SLE.</p> <p>Zaključek: Na osnovi definicije otroške dobe in po analogiji z ostalimi</p>	
	SLO		

		kompleksnimi kroničnimi boleznimi s pričetkom v otroški dobi ter v odsotnosti genetsko jasno opredeljenih razlik, ki bi razločevala SLE pri otrocih in odraslih, predlagamo izraz SLE z začetkom v otroški dobi za bolnike z začetkom SLE pred dopolnjenim 18. letom.
	ANG	Objective To propose a common nomenclature to refer to individuals who fulfill the American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) during childhood or adolescence. Methods The medical literature was reviewed for studies conducted in the target population between 1960 and December 2011 to obtain information about the terms used to refer to such children and adolescents. We reviewed the threshold ages used and disease features considered to discriminate these individuals from patients with onset of SLE during adulthood. Furthermore, the nomenclature used in other chronic diseases with onset during both childhood and adulthood was assessed. Results There was an astonishing variability in the age cutoffs used to define SLE onset prior to adulthood, ranging from 14-21 years, but most studies used age 18 years. The principal synonyms in the medical literature were SLE without reference to the age at onset of disease, childhood-onset SLE, juvenile SLE, and pediatric (or paediatric) SLE. Conclusion Based on the definition of childhood, in analogy with other complex chronic diseases commencing prior to adulthood, and given the current absence of definite genetic variations that discriminate adults from children, the term childhood-onset SLE is proposed when referring to individuals with onset of SLE prior to age 18 years.
	Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	American College of Rheumatology; Arthritis Care & Research; 2012; Vol. 64, iss. 12; str. 1787-1793; Impact Factor: 3.731; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.962; WoS: WH; Avtorji / Authors: Silva Clovis A., Avčin Tadej, Brunner Hermine I.
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
5.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Mednarodni konsenzus za kazalnike kakovosti pri obravnavi otrok s sistemskim lupusom eritematozusom.
		ANG International consensus for provisions of quality driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus.
	Opis	SLO Cilji: Doseči mednarodni konsenz za kazalnike kakovosti pri obravnavi otrok s sistemskim lupusom eritematozusom na osnovi objavljenih znanstvenih podatkov. Metode: Za opredelitev kazalnikov kakovosti za klinično obravnavo otrok in mladstnikov s SLE smo poslali dva vprašalnika s tehniko Delphi 340 zdravnikom, ki obravnavajo te bolnike. Meja za konsenzus je bila 80%. Rezultati: 297 zdravnikov (87% je odgovorilo na prvi Delphi vprašalnik in 265 (76%) na drugi vprašalnik. Konsenzus smo dosegli pri 26. kazalnikih kakovosti, ki določajo laboratorijske parametre ob diagnozi, vzdrževanje zdravja, diagnozo in zdravljenje lupusnega nefritisa, splošne preventivne ukrepe, spremljanje varnosti zdravil, svetovanje in spremljanje kardiovaskularnih dejavnikov tveganja in proces predaje za nadaljnje vodenje pri internistih. Izmed 26. kazalnikov je bilo 11. enakih kot pri odraslih bolnikih s SLE, pri 9. je bila potrebna modifikacija, 6. kazalnikov pa je specifičnih za pediatrično populacijo. Zaključek: Dosegli smo mednarodni konsenzus za kazalnike kakovosti za otroke s SLE, ki omogočajo spremljanje kakovosti medicinske obravnave teh otrok.
		OBJECTIVE: To obtain international consensus around processes that support the delivery of high quality care to patients with childhood onset

	ANG	<p>systemic lupus erythematosus (SLE) based on current recommendations and scientific evidence.</p> <p>METHODS: To identify process quality indicators (QIs) for the medical care of children and adolescents with childhood-onset SLE, we sent 2 Delphi questionnaires internationally to 340 physicians who treat these patients. We set consensus at 80% of completed responses.</p> <p>RESULTS: Two hundred ninetyseven physicians (87%) responded to the first Delphi questionnaire and 265 physicians (76%) responded to the second questionnaire. The group achieved consensus for 26 QIs addressing laboratory testing at diagnosis, health maintenance measures, diagnosis and therapy of lupus nephritis, general preventive strategies, surveillance for medication safety, counseling and evaluation of cardiovascular risk factors, as well as transition planning. Of the 26 process QIs for use in childhood-onset SLE, 11 matched those established for adults with SLE, 9 required modification, and consensus was reached for an additional 6 QIs specific to children.</p> <p>CONCLUSION: An international consensus for a set of process QIs for childhood-onset SLE was reached that considers unique aspects of children with childhood-onset SLE. The presented set of QIs for children and adolescents with childhood-onset SLE defines agreed-upon standards of medical care.</p>
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	Arthritis Care Res 2013 Sep;65(9):1416-23.	
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

Prof. Tadej Avčin: Vabljeni predavanja na mednarodnih kongresih EULAR 2012 in 2013, PReS 2013 in 2014.
Asist. dr. Nataša Toplak in dr. Gašper Markelj: Vabljeni predavanja na mednarodnem kongresu PReS 2013.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Raziskovalni projekt je bil usmerjen v obravnavo sistemskih imunskih bolezni, ki so ene izmed najpogostejših kroničnih bolezni pri pediatrični populaciji. Raziskave so bile klinično usmerjene z namenom razvoja boljših diagnostičnih možnosti za zgodnjo prepoznavo bolnikov z različnimi sistemskimi imunskimi boleznimi in prepoznavo bolnikov s sistemskimi imunskimi boleznimi, ki imajo dolgoročno slabši izhod bolezni ter vpliv različnih terapevtskih intervencij na dolgoročni potek.

Ad 1.

Raziskovalni projekt je pomembno prispeval k opredelitvi kliničnih manifestacij pri otrocih z antifosfolipidnimi protitelesi ter razjasnitvi patogeneze antifosfolipidnega sindroma. Na področju sistemskega lupusa eritematozusa pri otrocih smo dodatno opredelili znotrajcelične STAT1 in STAT5 signalizacijske poti v limfocitih T, ki so pomembne za njihovo homeostazo in delovanje. Rezultati naših raziskav nakazujejo potencialne nove tarče za bolj specifično in manj toksično zdravljenje SLE in APS npr. z inhibitorji kinaz.

Ad 2.

V prospektivni, longitudinalni raziskavi smo opredelili dolgoročno varnost in učinkovitost cepljenja proti gripi pri zdravih osebah in pri skupini otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom na imunosupresijskem zdravljenju. Z raziskavo smo pridobili z dokazi podprte podatke, ki so

pomembni tako za znanstveno kot tudi javno razpravo o vlogi cepljenja proti gripi.

Ad 3.

V raziskavi smo ugotovili nove podatke glede nastanka in lastnosti protiteles proti biološkemu zdravilu, ki se uporabljajo za zdravljenje revmatskih bolezni pri otrocih. Prisotnost protiteles proti biološkemu zdravilu je vplivala na farmakokinetične lastnosti in učinkovitost zdravljenja. V tem delu raziskovalnega projekta smo določili tudi genetske označevalce presnove metotreksata in opredelili njihov vlogo kot napovednih dejavnikov za oceno učinkovitosti in toksičnosti zdravljenja otrok z juvenilnim idiopatskim artritisom.

Ad 4.

V multicentrični raziskavi, ki je bila objavljena v reviji Science, smo opredelili novo obliko primarne imunske pomanjkljivosti, ki jo povzroča mutacija v genu PIK3CD in je povezana s povečano kinazno aktivnostjo p110 δ proteina. V tem delu raziskovalnega projekta smo opravili tudi podrobno analizo demografskih in kliničnih značilnosti pri največji do sedaj objavljeni seriji bolnikov z avtoinflamatornimi boleznimi. Z raziskovalnim projektom smo ugotovili tudi izvirne podatke o prevalenci, kliničnih in genetskih značilnostih bolnikov s periodičnimi vročinskimi sindromi, posebej familiarno mediteransko vročico, iz držav centralne in JV Evrope.

ANG

Our research proposal was focused on systemic immune-mediated diseases which are one of the most common chronic disorders in pediatric population. Our studies were clinically focused with two main objectives including development of better diagnostic ability for early identification of patients with different systemic immune-mediated diseases and recognition of patients with systemic-immune mediated disease that have worse long-term outcome and impact of treatment on the long-term outcome.

Ad 1.

The research project significantly contributed to characterization of clinical spectrum in children with antiphospholipid antibodies and provided an insight in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. In the field of childhood-onset systemic lupus erythematosus we were able to further characterize intracellular STAT1 and STAT5 T cell signaling pathways of cytokines, important for their homeostasis and function. The results of our studies point to possible new targets of more specific and less toxic therapy in SLE and APS with kinase inhibitors.

Ad 2.

The prospective, longitudinal study provided more reliable data on the safety and efficacy of influenza vaccination in healthy adults and in children with JIA and contributed evidence-based data to the scientific and public debate on the role of influenza vaccination.

Ad 3.

The research project provided original new data on the formation of anti-drug antibodies in pediatric patients with rheumatic diseases treated with biologic agents which was associated with altered pharmacokinetics of the biologics and correlated with therapeutic efficacy. We evaluated also genetic markers of methotrexate metabolism and assessed their value as predictors for efficacy and toxicity of treatment in children with juvenile idiopathic arthritis.

Ad 4.

In a collaborative study published in the journal Science we identified a novel form of primary immunodeficiency caused by gain-of-function mutation in the PIK3CD gene and associated with increased kinase activity of p110 δ protein. Moreover, we provided comprehensive data on demographic and clinical features in the largest published series of patients with autoinflammatory diseases. The research project provided also original data on the prevalence, clinical and genetic background of periodic fever syndromes, particularly familial Mediterranean fever in central and south-eastern European countries.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Raziskovalni projekt je bil klinično usmerjen z namenom izboljšanja zdravstvenega varstva

vključno z razvojem novih kliničnih in laboratorijskih diagnostičnih protokolov ter bolj usmerjenega zdravljenja sistemskih avtoimunskih bolezni. Rezultati naših raziskav so pripomogli k boljši diagnostični prepoznavi pediatričnih bolnikov s različnimi sistemskimi imunskimi boleznimi že zgodaj v poteku bolezni in k prepoznavi terapevtskih možnosti, ki bodo izboljšale dolgoročno prognozo teh bolnikov. Podrobnosti so navedene v točki 9.

ANG

The research proposal was clinically focused and was aimed to improvement of health care including development of new clinical and laboratory diagnostic protocols and more targeted treatment of systemic autoimmune diseases. The results of our research project have improved diagnostic process of pediatric patients with systemic-immune mediated diseases including earlier recognition during their disease course and implementation of early treatment that could improve long-term outcome. Details are presented in the item No. 9.

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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanju naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	

Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" 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	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer			
1.	Naziv	Univerzitetni klinični center Ljubljana		
	Naslov	Zaloška cesta 2, Ljubljana		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	50.018	EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25	%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra		
		1.	Razvoj novih zdravstvenih postopkov	F.21
		2.	Organizacija odmevnega mednarodnega kongresa	B.01
		3.	Mentorstvo dvema doktorandoma	D.09
		4.	Vabljeni predavanja na mednarodnih kongresih	B.04
		5.	Poglavje v temeljnem mednarodnem učbeniku pediatrične revmatologije	A.03
	Komentar			
	Ocena	Izjemno uspešen raziskovalni projekt, ki je dosegel in presegal zastavljene raziskovalne cilje. V sklopu projekta je bilo objavljenih več odmevnih raziskovalnih člankov vključno s publikacijamo v reviji Science in treh člankov v prestižni revmatološki reviji Annals of Rheumatic Diseases.		

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

--

Navedeno v točki 6.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Navedeno v točki 7.

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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Tadej Avčin

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

23.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/243

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
20-FF-25-2B-27-16-BE-59-BE-6C-27-F6-0A-0C-F3-29-CE-51-25-F1