

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/38



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0104
Naslov programa	Funkcijska genomika in biotehnologija za zdravje Functional genomics and biotechnology for health
Vodja programa	6135 Radovan Komel
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	56808
Cenovni razred	
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 104 Kemijski inštitut
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	1 NARAVOSLOVJE 1.05 Biokemija in molekularna biologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.01 Naravoslovne vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	1 Naravoslovne vede 1.05 Vede o zemlji in okolju

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Funkcijska genomika je post-genomska veda, ki celico oz. njene biokemijske in patofiziološke fenomene razume kot integralen sistem in v tej luči preučuje hkratnost in

zamreženost dogodkov, da bi v mreži interakcij poiskala molekulske kretnice dogajanj, razumela kompleksne biokemijske mehanizme življenja in patologije celice - in na teh osnovah ustvarjala nove diagnostične pristope, razvijala nova zdravila z zelo natančnim, ciljanim delovanjem, brez nepotrebnih stranskih učinkov, in omogočila preizkušanje sistemskih učinkov zdravil na celico oz. organizem.

Program P1-0104 je povezal več področij in vsebin biomedicine - pod skupnim metodološkim imenovalcem (genska tehnologija, molekularna biologija oz. genetika) in s skupnim namenom odkrivanja molekulskega ozadja izbranih bolezni, kar naj bi dalo podlago za načrtovanje novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Sestavljen je bil iz dveh blokov: (A) Temeljne molekulske raziskave fenomenov v biologiji celice, ki so povezani z nekaterimi medicinsko in družbeno najbolj perečimi patološkimi procesi; (B) V aplikacijo usmerjene raziskave načrtovanja novih zdravil za zdravljenje bolezni, ki so velik problem sodobne medicine.

Med izstopajočimi dosežki lahko izpostavimo: uvedbo molekularno genetske analize v slovensko psihiatrično znanost, uvedbo nove, na nano-protitelesih osnovane proteomske tehnologije na področju raziskav raka, pomembno vlogo pri stvaritvi prve transgenske eksperimentalne živali v Sloveniji, pridobitev kristalne zgradbe edinstvenih encimov mikobakterij, predloge izboljšave za nekaj diagnostičnih postopkov, predlagane spojine vodnice za oblikovanje novih zdravil, preučitev nano-dostavnih sistemov za biofarmacevtike in oblikovanje inovativnega postopka za pripravo podobnega biološkega zdravila filgrastim in kemijsko spremenjene različice pegfilgrastim ter njegov prenos na industrijsko raven.

V celoti smo v obdobju 2009 – 2014 objavili 172 SCI člankov, 17 člankov v recenziranih domačih/tujih revijah, 17 kongresnih člankov, 19 strokovnih oz. poljudnih člankov ter 16 prispevkov (poglavij) v mednarodnih monografijah. Pri 140 SCI člankih (54% I. kategorije in 35% II. kategorije) so člani PS v 71% prvi oz. dopisni oz. vodilni avtorji, kar dokazuje razmeroma visoko stopnjo izvirnosti. Objavili smo tudi 10 mednarodnih patentov in v soavtorstvu 3 patentne prijave.

ANG

Functional genomics is the post-genomic science considering the cell with its biochemical and pathophysiological phenomena as an integral system. In this context it examines the simultaneity and connectedness of events in order to find molecular switches of incidents, and understand the complex biochemical mechanisms of life and pathology - and on this basis to generate new diagnostic approaches, develop new drugs with very precise, targeted action without unnecessary side effects, and enable testing of systemic effects of drugs on the cell and organism.

Program P1-0104 linked several fields and topics of biomedicine – under common methodological nominative (gene technology, molecular biology & genetics) and common objective of unraveling molecular background of selected diseases, providing the fundamentals for the design of new diagnostic and therapeutic approaches. It was composed of two segments: (A) Basic molecular biology research of cell biology phenomena, associated with some medical and social most acute pathological processes; (B) Application-oriented research on the design of new drugs for the treatment of diseases, which represent important problem in modern medicine.

Research resulted in several outstanding achievements to be exposed such as: introduction of molecular genetic approach into Slovenian psychiatric science, introduction of new proteomic nano-body based technology in cancer research, significant contribution in creation of the first transgenic animal in Slovenia, production of crystal structures of unique enzymes in Mycobacteria, suggested improvements for some diagnostic procedures, proposed leading compounds for the design of new drugs, studied nano-

delivery systems for biopharmaceuticals, as well as elaboration of innovative procedure for the production of a biosimilar, filgrastim and its chemical variant pegfilgrastim, and its technology transfer to industrial production.

Overall, in the period 2009 – 2014 172 SCI articles were published, 17 articles in peer-reviewed national/international journals, 17 conference articles, 19 professional/popular articles, and 16 papers in international monographs. In 71% of the 140 SCI papers members of the program group have position as first and/or corresponding and/or leading author, which may be evidence of the relatively high degree of research originality. 54% are category I (top quarter in the field) and 35% category II papers. We also co-authored 10 international patents and 3 patent applications.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Program je povezal več področij in vsebin biomedicine - pod skupnim metodološkim imenovalcem (genska tehnologija, molekularna biologija oz. genetika) in s skupnim namenom odkrivanja molekulskega ozadja izbranih bolezni, kar naj bi dalo podlago za načrtovanje novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov.

Sestavljen je bil iz dveh blokov:

- A. Temeljne molekulske raziskave fenomenov v biologiji celice, ki so povezani z nekaterimi medicinsko in družbeno najbolj perečimi patološkimi procesi. Raziskovali smo predvsem na štirih izbranih modelih kompleksnih, večfaktorskih procesov: (a) molekulske osnove karcinogeneze; (b) molekulska dinamika celičnega skeleta in povezanost s kompleksnimi patologijami (npr. rak); (c) molekularno-genetsko ozadje psihiatričnih motenj (samomorilnost); (d) uravnavanje biosinteze holesterola, povezava s cirkadičnim ritmom in presnovo zdravil.
- B. V aplikacijo usmerjene raziskave načrtovanja novih zdravil za zdravljenje bolezni, ki so velik problem sodobne medicine. Raziskovali smo: (a) citokrome P450 filamentoznih gliv kot tarče za razvoj novih protiglivnih učinkovin; (b) encime nukleotidnega metabolizma pri bakteriji *M. tuberculosis* kot tarče za razvoj novih zdravil; (c) razvoj sistemov na ravni nano-delcev za dostavo biofarmaceutikov.

A

V genomskem delu raziskav molekulskih osnov karcinogeneze smo preiskovali spremembe v genih mitotske segregacije kromosomov, kot možni vzrok za aneuploidnost oz. kromosomsko nestabilnost. Odkrili smo polimorfizme v genih segregacijskih kinaz, ki so statistično značilno različni med tumorskimi vzorci in vzorci tkiv zdravih oseb. Izsledki bi lahko prispevali k boljši, zgodnejši diagnostiki raka želodca (GC). Opisali smo nov pristop za natančno funkcijsko ocenjevanje mutacij v DNA popravljalnih genih, ki je v nadaljevanju bil uporabljen

pri funkcijskem opredeljevanju mutacij pri raku požiralnika v južnoafriški populaciji, kjer je ta oblika raka pomemben družbeno-zdravstveni problem. Z diferenčno 2D-PAGE / MS analizo smo našli nove potencialne proteomske označevalce in kot prvi sistematično preiskali frakcijo bazičnih proteinov pri GC. Uvedli smo metodologijo nano-protiteles, objavili izvirno metodo sočasnega pridobivanja VHH in VH, in razvili algoritem za odkrivanje somatske koevolucije med zanko CDR3 in ogodjem protitelesa, kot pripomoček pri načrtovanju knjižnic rekombinantnih protiteles s postopki proteinskega inženirstva. Ugotovili smo nekaj potencialnih biooznačevalcev matičnih celic glioblastoma.

V raziskavi vpletenosti keratinov v adhezivnost celic in tumorigenezo smo izpostavili in potrdili hipotezo, da imajo epiteljske celice, ki izražajo hude mutacije v keratinskih genih, poleg krhkega citoskeleta tudi zmanjšano medcelično adhezijo in zvišano prepustnost za majhne molekule. Preučevali smo signalne poti, preko katerih mutacije v keratinskih genih lahko prispevajo k nastanku bazalnega celičnega karcinoma pri bolnikih z EBS. Pokazali smo, kako mutirane celice lahko uidejo nadzornim mehanizmom, ki so zadolženi za odstranjevanje zelo poškodovanih celic.

V področje psihiatrije smo v Sloveniji pred nekaj leti uvedli pristope molekularne biologije oz. genetike. Samomor je v Sloveniji pomemben družbeno-medicinski problem in raziskave genetskega ozadja na molekularni ravni bi lahko prispevale k preventivi v skupinah s tveganjem, kot tudi k razvoju tarčnih zdravil nove generacije z manjšimi sistemskimi stranskimi učinki. V študijah smo združevali in objavili eksperimentalno pridobljene podatke o genotipih (polimorfizmi genov možganskih signalnih poti) in epigenetiki, ki smo jih povezali s psihičnimi stanji in parametri okolja.

Raziskovali smo molekulske poti procesov, ki vodijo v porušenje cirkadičnega ritma metabolnih procesov, kar vodi v boleznih kot sta rak in hiperlipidemija. V različnih mišjih sevih smo raziskali cirkadialni transkriptom in tudi vpliv zdravil na transkriptom. Z bioinformatično integracijo eksperimentalnih podatkov smo pridobili nov celosten pogled na vplive statinov v jetrih, biokemijske razlage višje ravni glukoze pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, kot tudi pojasnila za zdravljenje inducirane sekundarna obolenja jeter. Z matematičnimi pristopi smo interpretirali cirkadiano uravnavanje metabolizma v jetrih in adrenalni žlezi poskusnih miši in ob tem objavili pripravo prve transgenske miši v Sloveniji.

B

Citokrom P450 modelne nitaste glive *C. lunatus* smo izpostavili kot možno novo tarčo za razvoj pritičljivih spojin. Z računalniškim modelom in bioinformacijskimi orodji smo naredili izbor možnih inhibitorjev, izvedli poskuse »in vitro« ter »in vivo« in predlagali spojino vodnico za razvoj novega zdravila. Pri asociativni glivi podlubnikov, drevesnemu patogenu *G. clavigera*, smo iz genomskih in

transkriptomskih podatkov določili in raziskali citokrome P450, ki so detoksifikanti drevesnih obrambnih spojin.

Objavili smo kristalno zgradbo cAMP-fosfodiseteraze (Rv0805) *M. tuberculosis* in pokazali, da encim lahko igra ključno vlogo v patogenosti mikobakterij, saj lahko vpliva na funkcionalnost celične stene. Določili smo tudi kristalno zgradbo proteina MPPED2, ki je prvi znani sesalski ortolog Rv0805, kot tudi encima *M. smegmatis* in njegovih mutant. Raziskali smo razlike med mehanizmi delovanja ortologov iz patogenih in nepatogenih mikobakterij in pomen teh encimov za fiziologijo in virulenco mikobakterij.

V sklopu raziskav produkcije rekombinantnih proteinov smo v *E. coli* optimizirali pripravo »neklasičnih« inkluzijskih teles, ki so za farmacevtsko industrijo zanimiva kot mikro- oz. nano-delci (npr. kot oralna cepiva). Preučevali smo sposobnost samozdruževanja analogov TNF α v nanodelce v dveh možnih aplikacijah: (a) cepivo za anti-TNF terapijo in (b) napredna formulacija za zdravljenje nekaterih vrst raka. Z derivatiziranimi farmacevtskimi proteini smo preučili sposobnosti njihovih novih oblik za prehajanje prebavnega in dihalnega epitelijskega tkiva.

Opisane raziskave smo lahko izvedli v **tesni povezavi s kliničnimi ustanovami oz. oddelki** [UKC – (a) raziskave molekularnih osnov karcinogeneze (Kirurška klinika - Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo: GC, adenokarcinom želodca; Kirurška klinika - Klinični oddelek za nevrokirurgijo: glioblastom); (b) raziskave molekularno-genetskih osnov samomorilnosti (Psihiatrična klinika); (c) raziskave cirkadnega uravnavanja metabolizma holesterola in povezave z boleznimi jeter (Interna klinika)], **raziskovalnimi inštituti** [NIB – bioznačevalci matičnih celic glioblastoma (v okviru Interreg projekta GLIOMA); Onkološki inštitut, Ljubljana (gliomi in glioblastom)] ter v sodelovanju s **tujimi partnerji** [ICGEB, Trst & Cape Town - funkcijsko opredeljevanje mutacij pri raku požiralnika v južnoafriški populaciji; CNRS, Gif-sur-Yvette, Francija & VUB, Brussels – uvedba tehnologije nano-proteitelov in iskanje proteomskih bioznačevalcev karcinogeneze; ICGEB, Trst – masno-spektrometrična analiza / identifikacija proteomskih bioznačevalcev; Univerza v Dundeeju, Škotska – celična biologija keratinocitov in bolezni citoskeleta; CNRS, Gif-sur-Yvette, Francija & Babraham Institute, Cambridge, V.B. – bioznačevalci karcinogeneze in načrtovanje proteinske mikromreže; UBC, Vancouver, Kanada – transkriptomika / metabolomika in preiskava CYPomov filamentoznih gliv; Vanderbilt University, Nashville, ZDA – struktura in posttranslacijske modifikacije citokromov P450; Iowa University, ZDA – uravnavanje biosinteze holesterola in povezava s prezgodnjim rojstvom otrok] kot tudi v tesni povezavi s slovensko **farmacevtsko industrijo** [LEK, Biofarmacevtika – razvoj biofarmacevtikov, vrednotenje biološke učinkovitosti, načrtovanje novih dostavnih sistemov]. Povezave z zunanjimi oz. tujimi partnerji so razvidne tudi iz

seznama projektov, prikazanega v razdelkih 13 in 14 tega poročila.

V letu **2014** je **povečan obseg financiranja** raziskovalnega programa omogočil nadgradnjo nekaj kompleksnih in finančno zahtevnih raziskav, ki potekajo na ravneh genomike, transkriptomike in proteomike.

Na področju iskanja genskih variant mitotske segregacije kromosomov smo vključili preiskavo dodatnih 5 enonukleotidnih polimorfizmov (SNP) kinaznih genov BUB1B in TTK, za katera smo v predhodni raziskavi ugotovili povezanost s tveganjem za gastrični adenokarcinom. Povečani obseg financiranja je omogočil, da smo raziskavo razširili še na 15 dodatnih polimorfizmov v genih CASC5, PTTG1, ESPL1, SMC1A, AURKA, AURKB in AURKC in rezultate validirali s pomočjo določanja nukleotidnih zaporedij (DNA sekvenciranje). Pri posameznih SNP smo ugotovili statistično značilne razlike med tumorskimi vzorci in kontrolami, iz česar sklepamo, da imajo potencialen vpliv na razvoj bolezni. Celostna obdelava pridobljenih podatkov je v teku.

Z vzorci tkiv iz tujine (Univerza v Sarajevu, BiH: 170 retrospektivnih tkivnih vzorcev adenokarcinoma želodca (GC), 217 kontrolnih vzorcev (kri zdravih dajalcev); Institut Pasteur de Tunis, Tunizija: 10 biopsij melanoma, 3 kontrolni vzorci (kožne biopsije)) smo dopolnili našo tkivno banko in v drugi polovici leta 2014 vzpostavili sodelovanje z obema omenjenima tujima ustanovama. Domače in tuje štipendije so omogočile več krajših obiskov njunih raziskovalcev, pri čemer sta del materialnih stroškov pokrili partnerski ustanovi, vsekakor pa je celovita materialna izvedba raziskav potekala iz naslova povečanega obsega financiranja programa. Omenjene raziskave so usmerjene v: (a) ugotavljanje vloge enonukleotidnih polimorfizmov mitotske segregacije kromosomov pri razvoju GC in (b) v ugotavljanje molekularnih komunikacij med celicami melanoma in tumorskim okoljem.

V letu 2014 smo zelo napredovali pri raziskavah proteinskih bioznačevalcev matičnih celic možganskega tumorja glioblastoma, kjer smo ugotovili dva nova potencialna bioznačevalca. Raziskavo smo nadgraditi z ugotavljanjem njunega splošnega pomena (imunohistokemija na širšem izboru tkivnih vzorcev) ter s poskusi ciljnega učinka specifičnih nano-protiteles kot potencialnih terapevtikov. Za to raziskavo, ki poteka predvsem na MF, smo pridobili nove celične linije in ustrezna gojišča ter več vrst specifičnih protiteles z ustreznimi reagenti.

Na KI in MF so potekale tudi raziskave glivnih citokromov P450 kot potencialnih tarč za razvoj novih protiglivnih spojin. Povečan obseg financiranja raziskovalnega programa je omogočil poglobljanje teh

raziskav na ravni molekulskega modeliranja, virtualnega presejavanja in realnih bioloških ter biokemijskih validacij izbranih spojin, kar je privedlo do novih spoznanj, ki jih bomo objavljali v teku leta 2015. V leto 2015 prenašamo tudi nove poskuse pridobivanja 3D kristalne zgradbe tarčnega citokroma P450, benzoatne monooksigenaze (BPH), za katerega smo v uglednih mednarodnih revijah že poročali o njegovem potencialnem pomenu za razvoj antimikotikov.

Povečan obseg financiranja programa je na KI in MF omogočil tudi izvedbo nujno potrebnih servisnih obnov in dopolnitev dotrajane opreme za molekularno-biološke analize. Izvedli smo tudi potrebna infrastrukturna dopolnila za ohranitev funkcionalnosti MCMB ob selitvi večjega dela skupne opreme Inštituta za biokemijo MF v nove prostore MF. Novih raziskovalcev v letu 2014 nismo zaposlili, raziskovalne ure iz povečanega letnega obsega smo namreč razporedili v letu 2014 nepopolno pokritim raziskovalcem, s tem, da smo v programsko skupino vključili še enega nujno potrebnega bioinformatika. Del sredstev smo namenili tudi za kritje stroškov objav člankov, ki so bili proti koncu leta 2014 v pripravi oz. nekateri že sprejeti in tik pred objavo.

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

SLO

Program P1-0104 je medinstitucionalni in interdisciplinarni raziskovalni program in, v nasprotju z nekaterimi obstoječimi mnenji o pomenu »raziskovalnih programov«, ni bil nekakšen velik ali podaljšan projekt. V tem pogledu ga lahko vidimo kot koordinacijo med nekaj različnimi področji biomedicine in molekularne medicine, razmeroma različnimi raziskovalnimi pristopi in temami, raziskovalnimi ustanovami in/ali skupinami – vendar pod skupno nosilno temo, metodološkimi pristopi in cilji raziskave. V našem primeru smo povezali dve raziskovalni skupini, eno iz Univerze (Medicinski center za molekularno biologijo (MCMB), Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani) in drugo iz javnega raziskovalnega inštituta (Laboratorij za molekularno biologijo in nanobiotehnologijo (L11) Kemijski inštitut, Ljubljana), ki uporabljata pristope genske tehnologije in molekularne biologije / molekularne genetike, z namenom raziskovanja molekulskega ozadja izbranih bolezni, določanja novih potencialnih diagnostičnih metod in/ali terapevtskih učinkovin, in predlaganja novih diagnostičnih in terapevtskih perspektiv. Kljub na prvi pogled razmeroma veliki programski skupini je potrebno upoštevati nesorazmerno raven finančnih sredstev programa, in dejstvo, da je samo 31 % doktorjev znanosti in 33 % tehničnega osebja imelo zagotovljeno stalno zaposlitev, za vse ostale pa smo morali zbrati sredstva iz nacionalnih ali mednarodnih raziskovalnih projektov (ki niso vsi povezani s temami programa) in/ali iz industrijskih pogodb (ki ponovno niso nujno povezane s cilji programa). Vendar, če upoštevamo razmerje »finančni vložek : rezultat raziskave« in izvornost rezultatov oz. raziskave (član programske skupine kot prvi in/ali dopisni in/ali vodilni avtor publikacije), smo v letih 2009 - 2014 dosegli dobre rezultate, ki program umeščajo med vodilne programe na tem področju. Uvedli smo molekularno genetsko analizo v slovensko psihiatrično znanost in novo, na nano-proteomesih osnovano proteomsko tehnologijo na področju raziskav raka, ustvarili smo prvo transgensko eksperimentalno žival v Sloveniji, pridobili kristalne zgradbe edinstvenih encimov mikobakterij, predlagali izboljšave za nekaj diagnostičnih postopkov, predlagali spojine vodnice za oblikovanje novih zdravil in preučili nano-

dostavne sisteme za biofarmacevtike.

V celoti smo v obdobju 2009 – 2014 objavili 172 SCI člankov, 17 člankov v recenziranih domačih/tujih revijah, 17 kongresnih člankov, 19 strokovnih oz. poljudnih člankov ter 16 prispevkov (poglavij) v mednarodnih monografijah. Pri 140 SCI člankih (54% I. kategorije in 35% II. kategorije) so člani PS v 71% prvi oz. dopisni oz. vodilni avtorji, kar dokazuje razmeroma visoko stopnjo izvirnosti. Imamo tudi 10 mednarodnih patentov in 3 patentne prijave, pri katerih smo so-avtorji.

5.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Program P1-0104 je od samega začetka (obdobji 2004 – 2008 in 2009 – 2014) vsebinsko in operativno koordiniral in združeval dva partnerska laboratorija, univerzitetnega (MCMB na UL MF) ter inštitutskega (L11 na KI). V partnerstvo, ki je bilo dejansko medinstitucionalno ter interdisciplinarno, je bila neformalno vključena tudi farmacevtska družba LEK, dolgoletni raziskovalni partner obeh laboratorijev, ki ju je do sredine leta 2011 vodil vodja programa. Združena programska skupina je izvajala uspešen program; ta je bil leta 2004 s strani ARRS uvrščen med najboljše raziskovalne programe in je tudi odigral ključno vlogo pri vzpostavljanju LEKove enote Biofarmacevtika, ki je danes eden od Novartisovih centrov odličnosti na področju bioloških zdravil. V sredini leta 2011 je bilo spremenjeno vodenje laboratorija L11 na Kemijskem inštitutu in s tem tudi ločeno od vodenja programske skupine. Motnjo smo v letih, ki so sledila, ublažili s povečanjem obsega raziskovanja v nekaterih delih programa v partnerstvu z uglednimi tujimi ustanovami, na katerih so se in se po-doktorsko izpopolnjevali naši po-doktoranti (D. Kastelic, L. Lah, M. Vogelsang, M. Novak) – v vseh primerih z ustrežno finančno podporo omenjenih ustanov in (kar je še posebno pomembno) na problematikah, ki so bile vsebinski deli našega programa. Manj smo lahko vplivali na (po našem mnenju neprimerno) kadrovske dogajanje na KI, ki je, sicer tudi v povezavi s finančnimi omejitvami, poveznimi z družbeno-ekonomsko krizo in spremljajočimi ukrepi, pomenilo odhod kar nekaj članov PS iz L11 (KI): v letih 2011/12 so odšli Urška Dermol (prehod v drugo skupino na KI), Vladimira Gaberc Porekar (odhod v pokoj), Ana Lenassi Zupan (odhod v LEK-Sandoz), Mateja Novak Štagoj (odhod v LEK-Sandoz), Špela Peternel (prehod v drugo skupino na KI), Ana-Marija Jesenko (predčasen odhod v pokoj). V letih 2013/14 se je ta trend nadaljeval in s KI so odšli še Metka Novak (odhod v tujino), Ljerka Lah (odhod v tujino), Špela Peternel (odhod na drugo ustanovo), Matjaž Vogelsang (odhod v tujino) in Branka Korošec (odhod v drugo ustanovo). Načeloma je sicer mobilnost oz. po zaključku usposabljanj zaposlovanje raziskovalcev v drugih skupinah/ustanovah (predvsem v gospodarstvu) pozitiven pojav, vendar se je v našem primeru izkazal kot škodljiv, saj je prizadel kritično število članov raziskovalne skupine na KI, potrebno za izvajanje s pogodbami dogovorjenih raziskav. Zato smo v programskih sklopih, ki so pretežno potekali na KI, nekatere vsebine združevali, se pri raziskavah oprli na vzpostavljena sodelovanja z domačimi in tujimi raziskovalnimi skupinami, močno pa smo v tem pogledu razširili mednarodna sodelovanja na MF, kar je razvidno iz odstavka 13 tega poročila (Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014) in rezultate uporabili za skupne objave.

Finančne omejitve so prizadele tudi sodelovanje z našim dolgoletnim partnerjem, farmacevtsko družbo LEK, kar se je v letu 2012 in v letih, ki so sledila, odrazilo v zmanjšanju pogodbenega sodelovanja med L11 (KI) in LEK-om, ki bi bilo neposredno povezano s problematiko programa. Problem je seveda širši, saj sta se s podobnimi zapleti soočala vse slovensko gospodarstvo in družba. Na srečo nam je v letu 2014 ARRS odobril povečan obseg financiranja, kar je pomenilo veliko podporo pri uresničevanju programa raziskovanja. Ob upoštevanju tega dejstva in prej omenjenih mednarodnih povezav tako na koncu lahko potrdimo, da smo cilje programa uspešno uresničili in postavili dobra izhodišča za poglobljanje raziskav in uspešno nadaljevanje raziskovalnega dela na obeh

partnerskih ustanovah, ki po novem vodita dva ločena programa.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	30498009	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razkritje interakcijske mreže v zgradbi okoli hipervariabilne domene protiteles - izdelava algoritma "Globalni sekvenčni podpis" (GSS) kot orodja za proteinsko inženirstvo pri načrtovanju knjižnic rekombinantnih protiteles.
		ANG	Unravelling a robust interaction network on antibody structure surrounding the CDR3 loop - construction of Global Sequence Signature (GSS) algorithm, a tool in protein engineering when designing recombinant antibody libraries.
	Opis	SLO	<p>Članek opisuje razvoj algoritma Global Sequence Signature (GSS) za odkrivanje mehanizmov somatske koevolucije med zanko CDR3 in ogrodjem protitelesa, za kar smo uporabili tako eksperimentalno pridobljena kot tudi javno objavljena zaporedja hipervariabilnih domen protiteles. GSS (slo., "Globalni sekvenčni podpis") razkriva strukturno mrežo okoli CDR3 zanke variabilne domene težkoverižnih kamelidnih protiteles (nano-protiteles). Algoritem pride v poštev tudi kot PRIPOMOČEK PRI NAČRTOVANJU KNJIŽNIC REKOMBINANTNIH PROTITELES s postopki PROTEINSKEGA INŽENIRSTVA.</p> <p>Odpri smo tudi javno dostopno spletno stran s s tutorialom in programsko opremo za uporabo omenjenega algoritma v biokemiji, molekularni biologiji in biotehnologiji: KASTELIC Damjana, SOLER Nicolas, KOMEL Radovan, POMPON Denis: Global sequences signature analysis of camelidae VH/VHH sequences. [S. l.: s. n., 2013]. http://gss.mrc-lmb.cam.ac.uk/. [COBISS.SI-ID 30498265].</p>
		ANG	<p>The Global Sequence Signature algorithm unveils a structural network surrounding heavy chain CDR3 Loop in Camelidae variable domains.</p> <p>Background of the article: A large fraction of camelid (camels and llamas) antibodies is composed of heavy chain-only homodimers, able to recognise antigens with their variable domain. Events in somatic assembly and maturation of antibodies such as hypermutations and rearrangement of variable loops (CDRs - complementary determining regions) and selection among a wide range of framework variants are generally considered to be random processes.</p> <p>Methods: An original algorithmic approach (Global Sequence Signature-GSS) was developed, able to take into account multiple functional and/or local sequence properties to detect scattered evolutionary constraints into sequences.</p> <p>Results: Using the GSS approach, we show that the length of the main hypervariable loop (CDR3) is linked to the nature of 19 surrounding residues on the scaffold. Surprisingly, the relation between CDR3 size and scaffold residues strongly depends on the considered species, illustrating either significant differences in selection mechanisms or functional constraints during antibody maturation.</p> <p>Conclusions: Combined with the statistical coupling analysis (SCA) approach at the level of scaffold residues, this study has unravelled a robust interaction network on antibody structure surrounding the CDR3 loop. General significance: In addition to the general applicability of the GSS algorithm, which can bring together functional and sequence data to locate hot spots of constrained evolution, the relationship between CDR3 and scaffold discussed here should be taken into account in protein engineering when designing antibody libraries.</p>

			In addition, an open web site was issued, with tutorial and software for exploiting the algorithm in biochemistry, molecular biology and biotechnology: KASTELIC Damjana, SOLER Nicolas, KOMEL Radovan, POMPON Denis: Global sequences signature analysis of camelidae VH/VHH sequences. [S. l.: s. n., 2013]. http://gss.mrc-lmb.cam.ac.uk/ . [COBISS.SI-ID 30498265].
	Objavljeno v		Elsevier Scientific Publ. Co.; Biochimica et Biophysica Acta (G). General Subjects; 2013; vol. 1830, issue 6; pp. 3373-3381; Impact Factor: 3.848; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.263; A': 1; WoS: CQ, DA; Avtorji / Authors: Kastelic Damjana, Soler Nicolas, Komel Radovan, Pompon Denis.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	28610009	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Priprava transgenske miši z izničnim genom Cyp51: nov potencialni model za sindrom ABS pri ljudeh.
		ANG	Construction of Cyp52 knock-out transgenic mouse: a new potential model for ABS syndrome in humans.
	Opis	SLO	<p>Izničenje gena za citokrom P450 lanosterol [alfa]-demetilazo (CYP51) pri miši je model za sindrom Antley-Bixler:</p> <p>Sindrom Antley-Bixler (ABS) predstavlja skupino heterogenih boleznih, za katere so značilne abormalnosti skeleta ter srčne in urogenitalne nepravilnosti, ki so bile pogosto povezane z mutacijami v receptorju za fibroblastni rastni faktor 2 ali v genu za citokrom P450 reduktazo. Pri nekaterih ABS bolnikih je bilo opaženo znižanje aktivnosti holesterogene citokroma P450 CYP51A1, ki je ortolog mišjega Cyp51, opaženo pa je bilo tudi kopičenje lanosterola in 24,25-dihidrolanosterola. Vendar pa vloga CYP51A1 v etiologiji te bolezni ostaja nepojasnjena. Da bi preverili, če je Cyp51 lahko udeležen pri tvorbi ABS, smo pripravili model mišk z izničnim genom Cyp51. Model kaže mnoge prenatalne značilnosti ABS. Zarodki odmrejo pri dnevu 15 embrionalnega razvoja. Miške Cyp51(-/-) nimajo funkcionalne Cyp51 mRNA in imunoreaktivnega CYP51 proteina. Substrata encima CYP51 (lanosterol in 24,25-dihidrolanosterol) sta vidno povečana, medtem ko predhodnikov holesterola, ki nastanejo za stopnjo CYP51, ne zaznamo, iz česar sklepamo, da smo uspešno blokirali CYP51 in s tem de novo sintezo holesterola. V skladu s tem smo zaznali povečanje izražanja 10 genov iz sinteze holesterola, z izjemo 7-dehidroholesterol reduktaze. Smrt zarodkov smo pripisali odpovedi srca zaradi hipoplazije, razdeljenosti septuma ter okvar epikarda in tvorjenja žil, kar nakazuje, da je pomanjkanje Cyp51 vplivalo na razvoj srca in krvožilnega sistema. Opazili smo spremembe v signalnih poteh sonic hedgehog in retinojske kisline, kar nakazuje možna molekularna mehanizma. Miške z izničnim genom Cyp51 dokazujejo, da je Cyp51 nujen v embrionalnem razvoju, in predstavljajo nov potencialni model sindroma ABS pri ljudeh. TO JE PRVA TRANSGENSKA MIŠKA, KI JE BILA V CELOTI PRIPRAVLJENA V SLOVENIJI.</p>
			<p>Mouse knockout of the cholesterologenic cytochrome P450 lanosterol 14 [alpha]-Demethylase (CYP51) resembles Antley-Bixler syndrome:</p> <p>Antley-Bixler syndrome (ABS) represents a group of heterogeneous disorders characterized by skeletal, cardiac and urogenital abnormalities that have frequently been associated with mutations in fibroblast growth factor receptor2 or cytochrome P450 reductase genes. In some ABS patients, reduced activity of the cholesterologenic cytochrome P450 CYP51A1, an ortholog of the mouse CYP51, and accumulation of lanosterol and 24,25-dihydro lanosterol has been reported, but the role of CYP51A1 in</p>

		<p>the ABS etiology has remained obscure. To test whether Cyp51 could be involved in generating an ABS-like phenotype, a mouse knockout model was developed that exhibited several prenatal ABS-like features leading to lethality at embryonic day 15. Cyp51(-/-) mice had no functional Cyp51 mRNA and no immunodetectable CYP51 protein. The two CYP51 enzyme substrates (lanosterol and 24,25-dihydrolanosterol) were markedly accumulated. Cholesterol precursors downstream of the CYP51 enzymatic step were not detected, indicating that the targeting in this study blocked de novo cholesterol synthesis. This was reflected in the up-regulation of 10 cholesterol synthesis genes, with the exception of 7-dehydrocholesterol reductase. Lethality was ascribed to heart failure due to hypoplasia, ventricle septum, epicardial and vasculogenesis defects, suggesting that Cyp51 deficiency was involved in heart development and coronary vessel formation. As the most likely downstream molecular mechanisms, alterations were identified in the sonic hedgehog and retinoic acid signaling pathways. Cyp51 knockout mice provide evidence that Cyp51 is essential for embryogenesis and present a potential animal model for studying ABS syndrome in humans. THIS IS THE FIRST TRANSGENIC MOUSE ENTIRELY CONSTRUCTED IN SLOVENIA.</p>	
	ANG		
	Objavljeno v	American Society of Biological Chemists.; The Journal of Biological Chemistry; 2011; vol. 286, no. 33; pp. 29086-29097; Impact Factor: 4.773; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Keber Rok, Motaln Helena, Wagner Kay D., Debeljak Nataša, Rassoulzadegan Minoo, Ačimovič Jure, Rozman Damjana, Horvat Simon.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	26684633	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Nova povezava med epigenetsko spremembo v možganih in samomorilnim vedenjem.	
		ANG A novel link between epigenetic alteration in the brain and suicidal behavior.	
	Opis	SLO Možganski nevrotrofični dejavnik igra pomembno vlogo v patofiziologiji samomorilnosti, v možganih in plazmi samomorilcev je njegova raven znižana. Pokazali smo, da sta v predelu Wernicke posmrtnih možganov samomorilcev, promotor in ekson IV gena BDNF pogosto hipermetilirana, ne glede na genomski metilacijski status. To nakazuje, da bi gensko-specifično povišanje metiliranja DNA lahko povzročilo oz. prispevalo k znižanju izražanja BDNF pri samomorilcih. Rezultat postavlja NOVO POVEZAVO MED EPIGENETSKO SPREMEMBO V MOŽGANIH IN SAMOMORILNIM VEDENJEM.	
		Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a pivotal role in the pathophysiology of suicidal behavior and BDNF levels are decreased in the brain and plasma of suicide subjects. So far, the mechanisms leading to downregulation of BDNF expression are poorly understood. We tested the hypothesis that alterations of DNA methylation could be involved in the dysregulation of BDNF gene expression in the brain of suicide subjects.	
		In the study forty-four suicide completers and 33 nonsuicide control subjects of white ethnicity were involved. Three independent quantitative methylation techniques were performed on postmortem samples of brain tissue. BDNF messenger RNA levels were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. We measured the DNA methylation degree at BDNF promoter IV and the genome-wide DNA methylation levels in the brain's Wernicke area.	
		Postmortem brain samples from suicide subjects showed a statistically	

		<p>significant increase of DNA methylation at specific CpG sites in BDNF promoter/exon IV compared with nonsuicide control subjects ($P < .001$). Most of the CpG sites lying in the -300/+500 region, on both strands, had low or no methylation, with the exception of a few sites located near the transcriptional start site that had differential methylation, while genome-wide methylation levels were comparable among the subjects. The mean methylation degree at the 4 CpG sites analyzed by pyrosequencing was always less than 12.9% in the 33 nonsuicide control subjects, while in 13 of 44 suicide victims (30%), the mean methylation degree ranged between 13.1% and 34.2%. Higher methylation degree corresponded to lower BDNF messenger RNA levels.</p> <p>CONCLUSIONS: BDNF promoter/exon IV is frequently hypermethylated in the Wernicke area of the postmortem brain of suicide subjects irrespective of genome-wide methylation levels, indicating that a gene-specific increase in DNA methylation could cause or contribute to the downregulation of BDNF expression in suicide subjects. THE REPORTED DATA REVEAL A NOVEL LINK BETWEEN EPIGENETIC ALTERATION IN THE BRAIN AND SUICIDAL BEHAVIOR.</p>
	Objavljeno v	American Medical Association; Archives of General Psychiatry; 2010; vol. 67, no. 3; pp. 258-267; Impact Factor: 10.782; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.129; A'': 1;A': 1; WoS: VE, VE; Avtorji / Authors: Keller Simona, Videtič Alja, Balažič Jože, Marušič Andrej.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	4729882 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Mnogostranskost glivnega sistema citokrom P450 monooksigenaze ima vlogo pri detoksifikaciji ksenobiotikov.</p> <p><i>ANG</i> The versatility of the fungal cytochrome P450 monooxygenase system is instrumental in xenobiotic detoxification.</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Članek prikazuje ugotovitve nadaljevanja raziskave, ki je imela odmevne rezultate že v naši predhodni objavi (J. Med. Chem, 2008), saj jih je revija SciBX (skupna publikacija revij Nature in BioCentury) izpostavila kot perspektivne za razvoj novih protiglivnih zdravil (The Distillery – Infectious Disease, SciBX, 19 June 2008, vol. 1, no. 21, p. 13).</p> <p>V tem članku razpravljamo o bioloških vlogah dveh alternativnih redoks partnerjev encima CYP53A15, katerega gen smo klonirali v predhodni raziskavi in tudi izdelali računalniški model encima. Vsebina članka je navedena v povzetku v angleškem jeziku.</p> <p><i>ANG</i> Results of the previous research were published in J. Med. Chem. (2008) and were also exposed by SciBX (joint publication of Nature in BioCentury) as promising for the design of new antifungal compounds (The Distillery – Infectious Disease, SciBX, 19 June 2008, vol. 1, no. 21, p. 13).</p> <p>Here, in this paper, we discuss the biological role of two alternative redox partners of CYP53A15 enzyme, gene cloned in our previous research and mathematical model for the protein constructed. The content of the paper is as follows:</p> <p>Cytochromes P450 (CYPs) catalyse diverse reactions and are key enzymes in fungal primary and secondary metabolism, and xenobiotic detoxification. CYP enzymatic properties and substrate specificity determine the reaction outcome. However, CYP-mediated reactions may also be influenced by their redox partners. Filamentous fungi with numerous CYPs often possess multiple microsomal redox partners, cytochrome P450 reductases (CPRs). In the plant pathogenic ascomycete <i>Cochliobolus lunatus</i> we recently</p>

		identified two CPR paralogues, CPR1 and CPR2. Our objective was to functionally characterize two endogenous fungal cytochrome P450 systems and elucidate the putative physiological roles of CPR1 and CPR2. We reconstituted both CPRs with CYP53A15, or benzoate 4-hydroxylase from <i>C. lunatus</i> , which is crucial in the detoxification of phenolic plant defence compounds. Biochemical characterization using RP-HPLC shows that both redox partners support CYP activity, but with different product specificities. When reconstituted with CPR1, CYP53A15 converts benzoic acid to 4-hydroxybenzoic acid, and 3-methoxybenzoic acid to 3-hydroxybenzoic acid. However, when the redox partner is CPR2, both substrates are converted to 3,4-dihydroxybenzoic acid. Deletion mutants and gene expression in mycelia grown on media with inhibitors indicate that CPR1 is important in primary metabolism, whereas CPR2 plays a role in xenobiotic detoxification.
	Objavljeno v	Blackwell Scientific; Molecular Microbiology; 2011; vol. 85, iss. 5; pp. 1374-1389; Impact Factor: 5.010; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.321; A': 1; WoS: CQ, QU; Avtorji / Authors: Lah Ljerka, Podobnik Barbara, Novak Metka, Korošec Branka, Berne Sabina, Vogelsang Matjaž, Kraševac Nada, Zupanec Neja, Stojan Jure, Bohlmann Joerg, Komel Radovan.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	4259610 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Mikobakterijska fosfodiesteraza cikličnega AMP kot dejavnik prepustnosti bakterijske celične stene.
		<i>ANG</i> A mycobacterial cyclic AMP phosphodiesterase that moonlights as a modifier of cell wall permeability.
	Opis	<i>SLO</i> Določili smo kristalno strukturo cAMP fosfodiesteraze Rv0805 celotne dolžine iz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Pokazali smo tudi, da je Rv0805 v bakteriji lokaliziran ob celični steni, za kar je odgovorna C-terminalna domena, izražanje divjega tipa ali encimsko neaktivne mutante v <i>M. smegmatis</i> pa spremeni celično prepustnost za hidrofobne citotoksične molekule. To odkritje nakazuje, da Rv0805 lahko igra ključno vlogo v patogenosti mikobakterij, ne samo preko hidrolize cAMP, temveč tudi kot protein, ki lahko vpliva na funkcionalnost celične stene. Encim Rv0805 izpostavljamo kot možno tarčo za razvoj novih protituberkuloznih učinkovin.
		<i>ANG</i> We determined the crystal structure of the full-length cAMP phosphodiesterase Rv0805 from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Furthermore we showed, that localization of Rv0805 to the bacterial cell wall is dependent on its C terminus, and expression of either wild type or mutationally inactivated Rv0805 in <i>M. smegmatis</i> alters cell permeability to hydrophobic cytotoxic compounds. Rv0805 may therefore play a key role in the pathogenicity of <i>Mycobacteria</i> , not only by hydrolyzing bacterial cAMP, but also by moonlighting as a protein that can alter cell wall functioning. Enzyme Rv0805 is being exposed as potential target for the design of new anti-tuberculosis agents.
	Objavljeno v	American Society of Biological Chemists.; The Journal of Biological Chemistry; 2009; vol. 284, no. 47; pp. 32846-32857; Impact Factor: 5.328; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.643; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Podobnik Marjetka, Tyagi Richa, Matange Nishad, Dermol Urška, Gupta Arun K., Mattoo Rohini, Seshadri Kothandaraman, Visweswariah Sandhya S.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	262270208	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Organizacija dveh odmevnih mednarodnih konferenc.
		ANG	Organization of two sound international scientific conferences.
	Opis	SLO	<p>A/ Organizirali smo mednarodno znanstveno konferenco "Molekularna medicina in biotehnologija" (MolMed 2012), ki je potekala od 27.-29.6.2012 v Ljubljani (http://ibk.mf.uni-lj.si/MolMed2012). Otvoritveno predavanje je imel EMBO predavatelj, nobelovec Sir Richard J. Roberts, ostali ugledni predavatelji iz tujine in Slovenije pa so predstavili najnovejše trende na področjih biomedicine. Konference se je udeležilo preko 200 slušateljev iz Slovenije in tujine.</p> <p>B/ CASyM seminar/delavnica »Sistemska medicina večfaktorskih bolezni« je potekal skupaj z 8. Simpozijem CFGBC, v Ljubljani, 12. - 15. junija 2013 na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Srečanje je predstavljalo izobraževalni dogodek FP7 projekta CASyM (Coordinated Actions Systems Medicine Europe), podprli pa sta ga tudi Evropska infrastrukturna programa ISBE (Infrastructure Systems Biology Europe) in ELIXIR (European Life Sciences Infrastructure). Dogodek je trajal 3 dni in pol. Sestavljali sta ga delavnici "From Omics to Understanding the Model Biological Systems" in "Systems Medicine of Multifactorial Disorders" (95 udeležencev, dan in pol) ter dvodnevni praktični tečaj »Sistemska medicina večfaktorskih bolezni«, s 13 študenti. Vključili smo tudi sekcijo, kjer sta bila predstavljena ESFRI infrastrukturna programa ISBE in ELIXIR. Organizirali smo še okroglo mizo o izobraževanju s področja sistemske medicine v Evropi in v ZDA. Na praktičnem tečaju so se slušatelji seznanili z različnimi matematičnimi in informatičnimi pristopi za reševanje pomembnih medicinskih problemov. Delavnico in tečaj smo ovrednotili z ECTS, CME in SILM kreditnimi točkami, ki so bile prvič v Evropi podeljene za področje sistemske medicine.</p>
		ANG	<p>A/ We organized the international scientific conference "Molecular Medicine and Biotechnology" (MolMed 2012), from 27 - 29 June 2012 in Ljubljana (http://ibk.mf.uni-lj.si/molmed2012/defaulteng.html?newlang=eng). Opening lecturer of the conference (EMBO Lecture) was Nobel laureate Sir Richard J. Roberts, and distinguished lecturers from foreign countries and Slovenia presented novel trends in the field of biomedicine. In the auditorium there were over 200 participants from different countries.</p> <p>B/ CASyM workshop/ tutorial " Systems Medicine of Multifactorial Disorders " was held jointly with the 8th CFGBC Symposium in Ljubljana, from 12 - 15 June 2013, at the Medical Faculty, University of Ljubljana. The meeting represented the educational event of the FW7 project CASyM (Coordinated Actions Systems Medicine Europe), supported also by the European Infrastructure Program ISBE (Infrastructure Systems Biology Europe) and ELIXIR (European Life Sciences Infrastructure). The event lasted three days and a half, and was composed by two workshops, " From Omics to Understanding the Model Biological Systems " and " Systems of Medicine Multifactorial Disorders " (95 participants, a day and a half), and a two-day practical course "System Medicine of Multifactorial Disorders", with 13 students. We have also included a section where ESFRI infrastructure programs ISBE and ELIXIR were presented. We have organized a round table on education in the field of systems medicine in Europe and in the United States. On the practical course, the students learned about various mathematical and informatic approaches to tackle important medical problems. Workshop and course were evaluated with ECTS, and SILM and CME credits that have been awarded for the first time in Europe in the field of systems of medicine.</p>

	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	<p>MolMedd2012 - Book of Abstracts. Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta = Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine; 2012; XXI, 139 pp.; Avtorji (uredniki) / Authors (editors): Hudler Petra, Videtič Alja, Juvan Peter.</p> <p>Systems Medicine of Multifactorial Disorders (Workshop and Tutorial) - Book of Abstracts. Faculty of Medicine; 2013; XV, 60 pp.; Avtorji (uredniki) / Authors (editors): Ačimovič Jure, Prosenec Uršula, Juvan Peter.</p>	
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela	
2.	COBISS ID	29074393	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ustanovitev podjetja DiaGenomi d.o.o.
		ANG	Establishment of DiaGenomi Ltd.
	Opis	SLO	<p>DiaGenomi d.o.o. je mlado visoko tehnološko start-up podjetje, ki je bilo ustanovljeno s strani dveh mladih raziskovalcev, sodelavcev programske skupine P1-0104 oz. MCMB MF, ki sta se po zaključitvi doktorskih nalog tam tudi zaposlila (dr. Klemen Španinger in dr. Rok Košir). Podjetje je v letu 2011 prejelo nagrade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - najboljši poslovni načrt 2011 - Tehnološki park Ljubljana, - najboljši poslovni načrt 2011 - Start-up Slovenije, - najboljša start-up podjetja 2011 - Start-up Slovenije, - drugo mesto Podjetna Primorska - 2011, - finalisti Rektorjeve nagrade 2011, - finalisti UNICA Entrepreneurship competition 2011, - udeleženci 6. Slovenskega foruma inovacij. <p>Podjetje se je večkrat pojavilo v različnih oblikah medijev (tiskani, radijski, internet in televizija).</p> <p>Dr. Klemen Španinger je tudi bil zmagovalec med posamezniki (poleg Véronique Bos, NL) na Prvem Regionalnem Novartisovem BioCampu Alpe Adria; 1st Regional Novartis International Biotechnology Leadership Camp (BioCamp) Alpe Adria, Ljubljana, Slovenija, 29. – 31. 5 2011: http://www.lek.si/si/o-nas/mediji/sporocila-za-javnost/665/ [predlagatelj: R. Komel].</p>
		ANG	<p>DiaGenomi Ltd. is a young high-tech start-up company that was founded by two young researchers (dr. Klemen Španinger in dr. Rok Košir), both being the programme P1-0104 (MCMB MF) members, who after completing their theses became employed in the company. The company received the following awards in 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best business plan 2011 - Technology park Ljubljana. - Best business plan 2011 - Start-up Slovenia. - Best Start-up company 2011 - Start-up Slovenia. - Runners up - Podjetna Primorska 2011. - Finalists of UL Rector's award 2011. - Finalists UNICA Entrepreneurship competition 2011. - Participants of the 6th Slovenian forum of Innovations. <p>The company has repeatedly appeared in different forms of media (print, radio, Internet and television).</p> <p>Dr. Klemen Španinger was also an individual winner (beside Véronique Bos, NL) of the 1st Regional Novartis International Biotechnology Leadership Camp (BioCamp) Alpe Adria, Ljubljana, Slovenia, 29 – 31 May 2011:</p>

		http://www.lek.si/si/o-nas/mediji/sporocila-za-javnost/665/ [proposer: R. Komel].	
	Šifra	F.20 Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Objavljeno v	Svetovni slovenski kongres = Slovenian World Congress; Poti znanosti k edinosti Slovencev; 2011; pp. 112-113; Avtorji / Authors: Španinger Klemen, Košir Rok.	
	Tipologija	1.09 Objavljeni strokovni prispevek na konferenci	
3.	COBISS ID	254618112	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Kjer se življenje začne... (Biologija celice in genetika za gimnazije. 1. izd.)
		ANG	Where the life begins... (Cell Biology and Genetics for College, 1st ed.)
	Opis	SLO	<p>Učbenik je v kategoriji učbenikov za srednjo šolo 10.10.2012 na Frankfurtskem knjižnem sejmu prejel tretjo nagrado na tekmovanju za najboljši evropski učbenik [BESA Awards 2012; Frankfurter Buchmesse & EEPG (The European Educational Publishers Group) & IARTEM (International Association for Research on Textbooks and Educational Media)]. Zajema vse zahtevane vsebine in je obogaten z ustreznimi primeri iz našega vsakdana ter s povezavami z realnim svetom, s čimer so dijakom približani abstraktni pojmi.</p> <p>Učbenik se deli v dva barvno ločena dela (Biologija celice in Genetika). Zadnji strani vsakega poglavja sta grafično oblikovani kot posebna mapa, v kateri so na levi strani povzeta Ključna spoznanja tega poglavja, na desni strani pa je rubrika Uporabite svoje znanje.</p> <p>Na koncu učbenika so slovarček z zbranimi in razloženimi ključnimi pojmi iz vsega učbenika, kot tudi odgovori na vprašanja iz posameznih poglavij.</p>
		ANG	<p>A college text-book was on 10 October 2012 awarded bronze medal in the category 'college text-books' at the Frankfurter Buchmesse, Germany [Best European School Book Competition: BESA Awards 2012; Frankfurter Buchmesse & EEPG (The European Educational Publishers Group) & IARTEM (International Association for Research on Textbooks and Educational Media)]. The book is covering all required contents, enriched with relevant illustrations from the everyday life and with links to the real world, in order to facilitate understanding of the abstract concepts and terms.</p> <p>It has two graphically separated parts, Cell Biology and Genetics. The last two pages of each book chapter are shaped as extra folders in which on the left side one can find summarized "Key comprehensions of the chapter", and on the right side a column "Use your knowledge".</p> <p>At the end there is a dictionary with explanations of the key concepts/terms present throughout the text-book, as well as answers to questions from individual chapters.</p>
	Šifra	E.02 Mednarodne nagrade	
	Objavljeno v	Rokus Klett; 2011; 297 pp.; Avtorji / Authors: Dermastia Marina, Komel Radovan, Turk Tom.	
	Tipologija	2.04 Srednješolski, osnovnošolski ali drugi učbenik z recenzijo	
4.	COBISS ID	25919449	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Organizacija znanstvene konference "Otočec 2009".
		ANG	Organization of scientific conference "Otočec 2009".
		Medicinski center za molekularno biologijo MF (MCMB), ki je član PS, je bil soorganizator združenega mednarodnega kongresa "Otočec 2009" (Slovensko Biokemijsko Društvo & Društvo Genetikov Slovenije),	

Opis	SLO	20.–23. september 2009, Otočec, Slovenija. http://ibk.mf.uni-lj.si/otoceec2009 (R. Komel, predsednik organizacijskega odbora SBD; D. Rozman, predsednica programskega odbora SBD; A. Videtič, tajnica kongresa). Konferenca se je udeležilo preko 320 raziskovalcev iz 12 držav.	
	ANG	Medical Centre for Molecular Biology MF (MCMB), a member of the programme group, co-organized the joint International Congress "Otočec 2009" (Slovenian Biochemical Society & Genetics Society of Slovenia), September 20–23, 2009, Otočec, Slovenia. http://ibk.mf.uni-lj.si/otoceec2009 (R. Komel, SBS president of the Organizing Committee; D. Rozman, SBS president of the Scientific Committee; A. Videtič, secretary). The meeting hosted over 320 participants from 12 countries.	
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja		
Objavljeno v	http://ibk.mf.uni-lj.si/otoceec2009 http://ibk.mf.uni-lj.si/otoceec2009/sponzorji/vabilo.doc KOMEL Radovan. Pogledi na sodobno znanost: intervju v radijski oddaji, Radio Slovenia, program ARS, 9.10.2009 ob 13.05 uri. 2009; Ljubljana.		
Tipologija	1.22 Intervju		
5.	COBISS ID	3398426	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Devet mednarodnih patentov.	
	ANG	Nine international patents.	
Opis	SLO	<p>V obdobju 2009 - 2014 smo objavili devet mednarodnih patentov:</p> <p>01. KUNSTELJ Menči, MENART Viktor†, AMBROŽIČ Gabriela, GABERC-POREKAR Vladka: Selenium-containing water-soluble polymers and their conjugates : EP2244739 (B1) - 2012-08-29. [Geneva]: European Patent Office, 2012. 31 pp. [COBISS.SI-ID 1518684]</p> <p>02. PODOBNIK Barbara, GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Surfactant-free stable pharmaceutical composition comprising granulocyte-colony stimulating factor : US8580246 (B2) - 2013-11-12. Alexandria: Unites States Patent and Trademark Office, 2013. 15 pp. [COBISS.SI-ID 3398426]</p> <p>03. KUNSTELJ Menči, MENART Viktor†, AMBROŽIČ Gabriela, GABERC-POREKAR Vladka: Selenium-containing water-soluble polymers and their conjugates : EP2244739 (B1) - 2012-08-29. [Geneva]: European Patent Office, 2012. 31 pp. [COBISS.SI-ID 1518684]</p> <p>04. NOVAK ŠTAGOJ Mateja, COMINO Aleksandra†, KOMEL Radovan: Highly productive recombinant yeast strains with modified galactose-regulated transcription = Hochproduktive rekombinante hefestämme mit modifizierter galactose-regulierter transkription = Souches de levure de recombinaison a fort rendement et a modification de la transcription regulee par la galactose : EP 1 880 009 B1, Bulletin 2011/24. Munich: European Patent Office, 2011. 14 pp. [COBISS.SI-ID 28682713]</p> <p>05. MENART Viktor†, GABERC-POREKAR Vladka, PODOBNIK Barbara: Pharmaceutical composition comprising an active principal and sulphobetaine: US2007184019 (A1), 2007-08-09. [Alexandria]: United States Patent and Trademark Office, 2011. 10 pp., [COBISS.SI-ID 1490268]</p> <p>06. MENART Viktor†, GABERC-POREKAR Vladka, JEVŠEVAR Simona: Process for the production of increased amounts of correctly folded heterologous protein in inclusion bodies : EP1527188 (B1) - 2010-01-27.</p>	

		<p>[S.l.]: European Patent Office, 2010. 27 pp. [COBISS.SI-ID 3015194]</p> <p>07. RODE Breda, ROZMAN Damjana, FON TACER Klementina, KOCJAN Darko: Novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines as inhibitors of cholesterol biosynthesis, processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them : patent : US 7560474 (B2), 2009-07-14. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2009. 21 pp. [COBISS.SI-ID 21470425]</p> <p>08. GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Process for the purification and/or isolation of biologically active granulocyte colony stimulating factor: European patent no. EP1458757 B1, date of publication 18 February 2009: also published as US2005159589, SI21102, CN1606568, CA2469984, AU2002366275. [S. l.]: European Patent Office, 2009. 27 pp. [COBISS.SI-ID 4156698]</p> <p>09. PODOBNIK Barbara, GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Stable pharmaceutical composition comprising granulocyte-colony stimulating factor : US 7585496 (B2), 2009-09-08. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2009. 15 pp. [COBISS.SI-ID 3398426]</p>
	ANG	<p>In the period 2009 - 2014 we published nine international patents:</p> <p>01. KUNSTELJ Menči, MENART Viktor†, AMBROŽIČ Gabriela, GABERC-POREKAR Vladka: Selenium-containing water-soluble polymers and their conjugates : EP2244739 (B1) - 2012-08-29. [Geneva]: European Patent Office, 2012. 31 pp. [COBISS.SI-ID 1518684]</p> <p>02. PODOBNIK Barbara, GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Surfactant-free stable pharmaceutical composition comprising granulocyte-colony stimulating factor : US8580246 (B2) - 2013-11-12. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2013. 15 pp. [COBISS.SI-ID 3398426]</p> <p>03. KUNSTELJ Menči, MENART Viktor†, AMBROŽIČ Gabriela, GABERC-POREKAR Vladka: Selenium-containing water-soluble polymers and their conjugates : EP2244739 (B1) - 2012-08-29. [Geneva]: European Patent Office, 2012. 31 pp. [COBISS.SI-ID 1518684]</p> <p>04. NOVAK ŠTAGOJ Mateja, COMINO Aleksandra†, KOMEL Radovan: Highly productive recombinant yeast strains with modified galactose-regulated transcription = Hochproduktive rekombinante hefestämme mit modifizierter galactose-regulierter transkription = Souches de levure de recombinaison a fort rendement et a modification de la transcription regulee par la galactose : EP 1 880 009 B1, Bulletin 2011/24. Munich: European Patent Office, 2011. 14 pp. [COBISS.SI-ID 28682713]</p> <p>05. MENART Viktor†, GABERC-POREKAR Vladka, PODOBNIK Barbara: Pharmaceutical composition comprising an active principal and sulphobetaine: US2007184019 (A1), 2007-08-09. [Alexandria]: United States Patent and Trademark Office, 2011. 10 pp., [COBISS.SI-ID 1490268]</p> <p>06. MENART Viktor†, GABERC-POREKAR Vladka, JEVŠEVAR Simona: Process for the production of increased amounts of correctly folded heterologous protein in inclusion bodies : EP1527188 (B1) - 2010-01-27. [S.l.]: European Patent Office, 2010. 27 pp. [COBISS.SI-ID 3015194]</p> <p>07. RODE Breda, ROZMAN Damjana, FON TACER Klementina, KOCJAN Darko: Novel derivatives of pyridylethanol (phenylethyl) amines as inhibitors</p>

	of cholesterol biosynthesis, processes for their preparation, and pharmaceutical compositions containing them : patent : US 7560474 (B2), 2009-07-14. Alexandria: United States Patent and Trademark Office, 2009. 21 pp. [COBISS.SI-ID 21470425]
	08. GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Process for the purification and/or isolation of biologically active granulocyte colony stimulating factor: European patent no. EP1458757 B1, date of publication 18 February 2009: also published as US2005159589, SI21102, CN1606568, CA2469984, AU2002366275. [S. l.]: European Patent Office, 2009. 27 pp. [COBISS.SI-ID 4156698]
	09. PODOBNIK Barbara, GABERC-POREKAR Vladka, MENART Viktor†: Stable pharmaceutical composition comprising granulocyte-colony stimulating factor : US 7585496 (B2), 2009-09-08. Alexandria: Unites States Patent and Trademark Office, 2009. 15 pp. [COBISS.SI-ID 3398426]
Šifra	F.32 Mednarodni patent
Objavljeno v	Unites States Patent and Trademark Office; 2013; 15 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Podobnik Barbara, Gaberc-Porekar Vladka, Menart Viktor. Etc.
Tipologija	2.24 Patent

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine^Z

V obdobju 2009–2014 so sodelavci programa P1-0104 prejeli naslednja vidnejša priznanja:

Damjana Rozman: Zoisovo priznanje 2009 za pomembne dosežke na področju biokemije in molekularne biologije.

Vladka Gaberc Porekar, Tatjana Milunović, Ana Jesenko, Simona Jevševar, Maja Kenig, Sašo Tomše, Nebojša Furlan: Puhovo priznanje 2014 za razvoj podobnih bioloških zdravil filgrastim in pegfilgrastim ter prenos v proizvodnjo.

Alja Videtič Paska: Lapanjetovo priznanje za leto 2012. Slovensko biokemijsko društvo, Ljubljana.

Na regijskem Novartisovem BioCampu 2013 (12.5.-14.5.2013 v Ljubljani), je bila med 35 udeleženci iz 7 evropskih držav kot najboljši tim izbrana skupina v sestavi B. Aničič, K. Maher (IJS), N. Rojko (BF), N. Sibinovska, M. Vukomanović (IJS), Tina Zupančič (L11 / KI) in U. Zupančič. [predlagatelj: R. Komel; mentorica: M. Liovič]

Klemen Španinger: zmagovalec med posamezniki (poleg Véronique Bos, NL) na Prvem Regionalnem Novartisovem BioCampu Alpe Adria (Ljubljana, 29.–31. 5 2011). [predlagatelj: R. Komel]

Marina Grgič: edina izbrana slovenska študentska predstavica na Novartisovem BioCampu 2010 (Basel, 30.8.-1.9.2010). [mentor: R. Komel; skrbnica: A. Videtič]

Rok Košir: Znanstveni svet za interdisciplinarne raziskave ARRS je prepoznal izsledke raziskave procesov, ki potekajo pod nadzorom transkripcijskega dejavnika CREM, kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2012.

Sabina Berne: Znanstveni svet za biotehniko ARRS je prepoznal izsledke raziskave protiglivnih inhibitorjev za novo tarčo, benzoatno 4-monooksigenazo, kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2012.

Alja Videtič Paska: Znanstveni svet za medicinske vede ARRS je prepoznal raziskavo molekularno-genetskih osnov samomorilnosti kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2011.

Rok Keber: Znanstveni svet za medicinske vede ARRS je prepoznal izdelavo prve transgenske miške, ki je bila narejena v Sloveniji, kot izjemni dosežek slovenskih znanstvenikov v letu 2011.

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Funkcijska genomika je post-genomska veda, ki celico oz. njene biokemijske in patofiziološke fenomene razume kot integralen sistem in v tej luči preučuje hkratnost in prepletenost dogodkov, da bi v mreži interakcij poiskala molekulske kretnice dogajanj, razumela kompleksne biokemijske mehanizme življenja in patologije celice - in na teh osnovah ustvarjala nove diagnostične/terapevtske pristope ter razvijala nova zdravila z zelo natančnim, ciljanim delovanjem, brez nepotrebnih stranskih učinkov.

Raziskave programa P1-0104 so bile usmerjene v ugotavljanje molekularnih vzrokov posameznih patologij, vendar obenem odpirajo poti za celostno iskanje tudi potencialno skupnih mehanizmov. V najnovejši literaturi je mogoče zaslediti rastoče število eksperimentalnih podatkov, ki navajajo na to, da si številne, na videz nepovezane večfaktorske bolezni kot so rak, diabetes, bolezni srca in ožilja, nevrodegenerativne bolezni in celo psihiatrične motnje, delijo skupna izhodišča kot npr. okvarjen metabolizem, spremenjen imunski oz. vnetni odgovor ali motnje v cirkadničnem ritmu. Izjemen napredek visoko zmogljivih analiznih metod ima globok vpliv na raziskave v biomedicini. Razkritje zaporedij številnih genomov, vključno s človeškim, molekularno biologijo preko funkcijske genomike nadgrajuje v sistemsko biologijo oz. medicino. Ogromna količina podatkov iz genomskih raziskav zahteva tesno sodelovanje med raziskovalci, ki eksperimentalne podatke producirajo, in bioinformatiki, ki podatke lahko analizirajo in modelirajo. Bolezni človeka začnemo razumeti kot dinamično motnjo zapletenih integriranih genetskih, molekularnih in celičnih ritmičnih mrež, ki so senzorično in interaktivno povezane z okoljem. Omenjeni premik iz ustaljenega pogleda na medicino in njene raziskave, ki so ga omogočile zmogljive post-genomske tehnologije, bo tudi temeljna gonilna sila našega raziskovalnega dela v prihodnje.

Z raziskavami razvijamo platformo za celostno preučevanje kompleksnih večfaktorskih bolezni (od genomike, transkriptomike in proteomike do sistemske bioinformatične analize podatkov) in posledično načrtovanje novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Znanja in uvedene metode bodo na voljo za ustrezno obravnavo katerekoli kompleksne bolezni, obenem pa bodo tudi izhodišče za oblikovanje novih »spin-off« podjetij (nano-protitelesa; diagnostična orodja; terapevtiki; bioinformacijske obdelave).

Znanstvena spoznanja iz omenjenih raziskav spadajo v kategorijo temeljnih znanstvenih spoznanj s področja biokemije in molekularne biologije, funkcijske genomike in matematičnih pristopov, kar skupaj vodi do sistemske medicine, ki bo imela v naslednjem desetletju velik vpliv na javno zdravstvo in ekonomijo.

ANG

Functional genomics is a post-genome science that looks upon the cell and its biochemical and pathophysiological phenomena as integrated systems. In this way it studies simultaneous and intertwining events and molecular switches in the network of interactions, with the aim to understand the complex biochemical mechanisms of pathologies. These may then be the basis for new diagnostic/therapeutic approaches and to develop new drugs with a more specific targeted action and without side effects.

Our research was oriented to the molecular causes of individual pathologies, however at the same time it opens the way for the search for potential common mechanisms. A large number of recent data indicates that apparently unrelated multifactorial diseases (for example cancer,

diabetes, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, and even psychiatric disorders), share common starting points such as defective metabolism, modified immune or inflammatory response, and disturbances of the circadian rhythm. The remarkable progress in high-throughput analytical methods has had a profound impact on biomedical research. The determined sequences of many genomes, including the human, upgraded molecular biology through functional genomics into systems biology or medicine. The huge amount of data derived from genomics requires a close cooperation between researchers who produce experimental data, and bioinformaticians who analyse and model the data. We are now beginning to understand human diseases as dynamic disturbances of complex and integrated genetic, molecular and cellular rhythmic networks, which are sensory and interactively connected to the environment. The shift from the traditional view on medicine and research, enabled by powerful post-genome technologies, is the fundamental driving force of our research.

Through our research we will develop an integrated platform to study complex multifactorial diseases (from genomics, transcriptomics and proteomics to bioinformatical data analysis system) and the design of new diagnostic and therapeutic approaches. The expertise and methodology will be made available to effectively address any complex disease, and possibly may become the starting point for new "spin-off" companies (nano-antibodies, diagnostic tools, therapeutics, bioinformatical analyses).

Our scientific findings fall into the category of basic scientific knowledge in the fields of biochemistry, molecular biology, functional genomics and mathematical approaches. Taken together, all this leads to systems medicine, which will have a major impact on public health and economy in the next decade.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Program P1-0104 »Funkcijska genomika in biotehnologija za zdravje« je potekal v treh zaporednih obdobjih: 1999 – 2003; 2004 – 2008; 2009 – 2014. Združeval je raziskovalni skupini Medicinske fakultete (MF) in Kemijskega inštituta (KI) in je bil leta 2004 s strani ARRS tudi uvrščen med najuspešnejše programe. Uvedel je molekularno diagnostiko v slovensko medicino in gensko analizo v slovensko forenziko in bil nosilec sodelovanja s farmacevtsko družbo LEK. Imel je ključno vlogo pri izgradnji Sandoz-Lekovega centra Biofarmaceutika in bil nosilec prvega slovenskega postopka za proizvodnjo biološkega zdravila (v obdobju po letu 2009 sprejet za globalno proizvodnjo v Sandozu). Bil je pobudnik Slovenske mreže za funkcijsko genomiko, ki je postavila nacionalni infrastrukturni center za funkcijsko genomiko in bio-čipe. Raziskave zadnjega obdobja (2009-2014) pomenijo premik v raziskovanje kompleksnih bolezni, z novimi post-genomskimi pristopi v raziskovanju in znanstvenemu razmišljanju, ki omogočajo nov, celosten vpogled v dejavnike tveganja ter mehanizme razvoja in napredovanja kompleksnih patologij. Z odkrivanjem novih genetskih in funkcijskih povezav in vloge molekularskih tarč program daje osnove za razvoj novih diagnostičnih in terapevtskih postopkov ter usmerjenih zdravil in s tem tudi njihov neposreden prenos v klinično prakso. Razvoj pristopov k racionalnejši farmakoterapiji odpira poti, ki bodo omogočale bolniku prilagojeno zdravljenje. Nov post-genomski način razmišljanja se seveda odraža tudi v sodobnem usposabljanju zdravnikov in raziskovalcev na ravni dodiplomskega in podiplomskega univerzitetnega študija.

ANG

The program P1-0104 was held during three consecutive periods: 1999-2003; 2004-2008; 2009-2014. It connected research groups from the Faculty of Medicine (MF) and the National Institute of Chemistry (NIC) and was listed among the most successful programs in 2004 by ARRS. It introduced molecular diagnostics and genetic analysis into Slovenian medicine and forensics. It also held a long-term cooperation with the pharmaceutical company Lek and had a key role in the founding of the Sandoz Biopharmaceuticals center at Lek. This resulted with the first Slovenian process for biological drug production, which was in the period after 2009 applied to global manufacturing at Sandoz. The program is also the initiator of the Slovenian Network for Functional Genomics that set up a national infrastructure Centre for Functional Genomics and Bio-Chips. Research in the last period (2009-2014) was significantly shifted to

the research of complex diseases, with novel approaches and scientific thinking, which would enable novel, comprehensive insights into risk factors, mechanisms of development and progression of complex pathologies. By discovery of new genetic associations and the role of molecular targets the program enables the development of new diagnostic and therapeutic approaches and targeting drugs, and thus also their direct transfer to clinical practice. The improvement of approaches towards rational pharmacotherapy creates the ways for more patient-oriented medicine. New post-genomic thinking has also deep impact in education of medical doctors and scientists at the graduate and doctoral university studies.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	5
bolonjski program - II. stopnja	6
univerzitetni (stari) program	25

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
32116	Metka Novak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27581	Marjetka Pal	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
34525	Maja Marušič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30692	Mateja Hafner	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30828	Rok Devjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28382	Uršula Prosenc Zmrzljak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30749	Anja Korenčič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29388	Nina Kočever	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30615	Katarina Fidler	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28347	Klemen Španinger	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28559	Urška Dermol	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28352	Jure Aćimović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29321	Rok Košir	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
20681	Barbara Podobnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26574	Matjaž Vogelsang	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25530	Petra Draškovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
23473	Ljerka Lah	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28916	Damjana Kastelic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
26055	Gorazd Hribar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
23686	Mateja Kusterle	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24925	Vanja Smilović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30720	Nina Trošt	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36637	Monika Lewinska	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev
29388	Nina Kočevar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
32116	Metka Novak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
30720	Nina Trošt	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
30692	Mateja Hafner	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
28382	Uršula Prosenc Zmrzljak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
28347	Klemen Španinger	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
28559	Urška Dermol	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
30749	Anja Korenčič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
28352	Jure Aćimović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
29321	Rok Košir	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi
26574	Matjaž Vogelsang	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
23473	Ljerka Lah	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina
24925	Vanja Smilović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
25530	Petra Draškovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
26055	Gorazd Hribar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo
30828	Rok Devjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod

Legenda zaposlitev:

A - visokošolski in javni raziskovalni zavodi**B** - gospodarstvo**C** - javna uprava**D** - družbene dejavnosti**E** - tujina**F** - drugo**12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev
0	Chokri Naouali	C - študent – doktorand	1
0	Aner Mešič	C - študent – doktorand	3
11108	Marija Anžur-Lasnik	A - raziskovalec/strokovnjak	54
20681	Barbara Podobnik	A - raziskovalec/strokovnjak	48
36637	Monika Lewinska	C - študent – doktorand	42

0	Ivana Jovčevska	C - študent - doktorand	43	
36139	Adviti Naik	C - študent - doktorand	4	
36636	Francisko M. Gutierrez M	D - podoktorand	9	
0	Katalin Toth	C - študent - doktorand	2	
0	Aude Bellavance Larame	C - študent - doktorand	1	
0	Gordana Čenadi Jurešić	D - podoktorand	4	
28347	Klemen Španinger	A - raziskovalec/strokovnjak	2	
30705	Nina Erčulj	A - raziskovalec/strokovnjak	3	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C - študent - doktorand iz tujine
- D - podoktorand iz tujine

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

EU projekti:

INTERREG EC Project 2011, Ref. No. 42: Identification of novel biomarkers to brain tumors - glioma, for diagnosis and as new therapeutic targets (Acronym: GLIOMA) (nosilca: T. Lah Turnšek, NIB (gen. vodja projekta) & R. Komel, MF (koordinator za UL); 1.11.2011-30.04.2015).

Interim Board (IB) of European Infrastructure ELIXIR: D. Rozman je bila s strani Vlade RS imenovana za slovensko predstavnico v upravnem odboru ELIXIR. Projekt ELIXIR je del ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*). D. Rozman (MF) je koordinatorica slovenskega vozlišča ELIXIR.

PITN-GA-2009-238132: FW7 Project Priorities and Standards in Pharmacogenomic Research: Opportunities for a Safer and More Efficient Pharmacotherapy - Fighting Drug Failure (D. Rozman, MF - partnerstvo pri projektu, znanstvena koordinacija SLO dela projekta; 2009 - 2013).

EU FW7 Project ISBE: Infrastructure for Systems Biology - Europe; Grant Agreement No. 312455 (2012- 2015). D. Rozman, MF - partnerica projekta ISBE, vključena v delovni paket pregleda obstoječega stanja in priprave programov izobraževanja s področja sistemske biologije. (ESFRI).

EU FW7 - Health-Innovation-1, Initiative CASyM; Coordination Action for Systems Medicine Europe - Implementation of Systems Medicine across Europe; Grant Agreement No. 305033 (2012-2016). D. Rozman (MF) je namestnica predsednika konzorcija CASyM in vodja delovnega paketa za izobraževanje iz sistemske medicine.

FW6-2004-NMP-NI-4; IP 026723-2 NANOBIPHARMACEUTICS: Integrated FW6 Project "Nanotechnology-based Targeted Drug

Delivery" (V. Gaberc-Porekar, KI - partnerstvo pri projektu; 2006 - 2010).

Bilateralni projekti:

R. Komel: SLO-BiH; Karakterizacija nukleotidnih sprememb (polimorfizmov) v segregacijskih in popravljalnih genih pri raku želodca; BI-BA/14-15-010 (2014-15).

Damjana Rozman: SLO-ZDA medvladni program; MF UL (D. Rozman) & Univerza v Iowi (J.C. Murray): Spremembe v genih sinteze in presnove holesterola in povezanost s prezgodnjim rojstvom (2013-2014).

D.Rozman: SLO/HU; Experimental and mathematical modelling of the cross-talk of cholesterol homeostasis and drug metabolism; BI-HU/11-12-008 (2011-12).

D.Rozman: SLO/ZDA; Structure of the mammalian CYP51 and posttranslational modifications; BI-USA/09-12-035 (2009-12).

M. Podobnik: SLO/IND; Cyclic nucleotide mediated cell signaling in Mycobacteria: structure and function; ARRS-BI-IN/10-12-012 (2011-12).

M. Podobnik: SLO/IND; Fosfodiesteraza cikličnih nukleotidov iz Mycobacterium tuberculosis: struktura in funkcija; BI-IN/06-07-010 (2009-10).

P. Pregelj /A.Videtič Paska: SLO/HRV; Molekularna genetika samomorilnosti v povezavi z genom BDNF in COMT (2010-11).

D.Rozman: SLO/HU; Experimental and mathematical modelling of the cross-talk of cholesterol homeostasis and drug metabolism; BI-HU/11-12-008 (2011-12).

D.Rozman: SLO/USA; Structure of the mammalian CYP51 and posttranslational modifications; BI-USA/09-12-035 (2009-12).

D. Rozman: SLO/BiH; Poskusi ter matematično modeliranje metabolizma holesterola in različnih zdravilnih učinkovin v povezavi s cirkadnim ritmom; BI-HU/09-10-010 (2009-10).

Po-doktorski projekti:

N. Kočevar Britovšek: PostDoc Visiting Researcher at Cambridge Centre for Proteomics, Cambridge, U.K. (October 2014 - ...).

D. Kastelic: PostDoc project - Selection of novel cancer biomarkers and corresponding antibodies in combination with protein microarrays. DKFZ, Heidelberg, Germany (Sep. 2012 - Sept. 2015).

M. Vogelsang: PostDoc position at NYU Cancer Institute (Prof. Tomas Kirchhoff, PhD), New York University School of Medicine, N. Y., U.S.A. (May 2014 - May 2017).

L. Lah: Research Assistant at Institute of Biochemistry and Biology, University of Potsdam, Germany; Chair: Evolutionary Biology and Systematic Zoology (June 2013 ...).

M. Novak: PostDoc Fellowship at Karolinska Institutet, A Medical University, Stocholm, Sweden; Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC) (Aug. 2013 – Aug. 2015).

N. Trošt: PostDoc Fellowship on immunology and systems biology, at Osaka University, Immunology Frontier Research Center (iFReC), Osaka, Japon (Oct. 2013 – Oct. 2016).

K. Fon Tacer: Instructor at UT Southwestern Dallas Medical Center (Department of Physiology), Dallas, U.S.A. (from May 2013 - ...).

M. Vogelsang: PostDoc training within EC project MULTIMOD (<http://www.multimod-project.eu/index.html>). Linköping University, Faculty of Health Sciences, Dept of Clinical and Experimental Medicine, Div. of Pediatrics, SE-58185 Linköping, Sweden (Supervisor: Prof. Mikael Benson, MD, PhD). (March 2013 – Oct. 2013).

M. Vogelsang: ICGEB Post-Doc Fellowship: DNA Mismatch Repair in Oesophageal Cancer; ICGEB Cape Town (Prof. Iqbal Parker), S.A. (Sept. 2010 – Aug. 2013).

L. Lah: UBC Post-Doc Fellowship (AdFutura & UBC): The CYPome of the mountain pine beetle-associated fungal pathogen; University of British Columbia, Vancouver, Canada (May 2010 – May 2012).

D. Kastelic: PISA protein microarray designed for gastric adenocarcinoma proteomics. ESF PostDoc Fellowship, Babraham Institute, Cambridge, U.K. (Jan. 2009 – May 2012).

M. Novak: AdFutura & UBC Fellowship: Transcriptomics and metabolomics in the mountain pine – fungal pathogen relationship; University of British Columbia, Michael Smith Laboratories, Vancouver, Canada (1.3. – 31.7.2012).

Mednarodne organizacije:

FEBS: D. Rozman - članica odbora FEBS za organizacijo šol in tečajev in edina predstavnica Slovenije v organih FEBS..

ICGEB: R. Komel - član in predsedujoči v Znanstvenem svetu ICGEB (CSA: <http://www.icgeb.org/council-members.html>; tretji mandat: 2009-13).

OECD: R. Komel – poročevalec za področje Bio-znanosti v postopku pridruževanja R. Slovenije k OECD (2009-11). Sedaj član delovne skupine OECD za biotehnologijo.

14.Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Industrijski projekti:

BIO 03/2011 in BIO 04/2011 med LEK d.d. in KI /L11); 2011-2012 [odg. nosilec: G. Hribar (KI); nadzor BIO3/2011: R. Komel (KI); S. Jevsevar (LEK-Sandoz)].

BIO-09-MCMB/2011 med LEK d.d., KI/L11 in MF/MCMB; Faza III:

Vrednotenje biološke učinkovitosti biofarmaceutikov (Erythropoietin biosimilars. [odg. nosilci: N. Debeljak (MF), R. Komel (MF); B. Podobnik (LEK-Sandoz)]. [nadzor: R. Komel (KI); B. Podobnik (LEK-Sandoz)].

BIO 08/2011 (LEK/MF): Vrednotenje biološke učinkovitosti biofarmaceutikov [odg. nosilec: R. Komel (MF)].

BIO 03/2010 (LEK / KI): Raziskave na področju razvoja biofarmaceutikov [odg. nosilca: M. Novak Stagoj (KI), V. Gaberc Porekar (KI)].

BIO-5/2010: Vrednotenje biološke učinkovitosti biofarmaceutikov [odg. nosilca: R. Komel (MF), N. Debeljak (MF)].

BIO 04/2010 (LEK/KI): Priprava naprednih dostavnih sistemov za biološka zdravila [odg. nosilca: G. Hribar (KI), R. Komel (KI)].

RSC 01/2010 (LEK/KI): Raziskave transcelularnega prehajanja proteinov [odg. nosilca: S. Caserman (KI), R. Komel (KI).]

LEK/KI: Pogodba o sodelovanju na področju priprav celičnih linij [odg. nosilec: V. Gaberc Porekar (KI)].

BIO 05/2010 (LEK/KI): Vrednotenje biološke učinkovitosti biofarmaceutikov [odg. nosilca: N. Debeljak (MF), R. Komel (MF)].

BIO 02/2009 (LEK/KI): Modifikacije farmacevtskih proteinov [odg. nosilec: V. Gaberc Porekar (KI)].

BIO 03/2009 (LEK/KI): Priprava nove celične linije za biološko testiranje inhibitornih farmacevtskih učinkovin proteinov [odg. nosilec: V. Gaberc Porekar (KI)].

TSCT 15/2009 (LEK/KI): Raziskave transcelularnega prehajanja proteinov [odg. nosilec: S. Caserman (KI)].

Drugi naročniki:

ONKO-1/2010 (OI/KI): Preučevanje vpliva nanostrokturiranih proteinov na proliferacijo proteinov [odg. nosilca: G. Hribar (KI), V. Gaberc Porekar (KI)].

KI = Kemijski inštitut, Ljubljana (L11: Laboratorij za biosintezo in biotransformacije)

MF = Medicinska fakulteta UL (MCMB: Medicinski center za molekularno biologijo)

LEK = Farmacevtska družba LEK, članica skupine SANDOZ

OI = Onkološki inštitut, Ljubljana

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov raziskovalnega programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹²

SLO

Raziskovalno sodelovanje med Laboratorijem za biosintezo in biotransformacije (L11) na Kemijskem inštitutu v Ljubljani (ki je v letu 2010 vključilo tudi Medicinski center za molekularno biologijo (MCMB) na MF v Ljubljani) in farmacevtsko družbo Lek d.d., članico skupine Sandoz, izkazuje dolgoleten aktiven prispevek programske skupine k razvoju slovenske farmacevtske industrije, tako da se ta danes z veliko samozavestjo lahko vključuje v proizvodnjo najbolj naprednih bioloških

zdravil. Rezultati temeljnega raziskovanja modifikacije biofarmaceutikov in dostavnih sistemov se takoj in neposredno prenašajo v nove (bio)tehnološke rešitve in s tem tudi v prakso. Programska skupina je že v preteklosti odigrala pomembno vlogo pri vzpostavljanju Lekove enote Biofarmaceutika v Mengešu, ki je danes ena od Novartisovih globalnih centrov odličnosti na področju naprednih bioloških zdravil.

Leta 2010 so trije mladi raziskovalci, člani programske skupine (Klemen Španinger, Rok Košir, Alja Videtič), ustanovili podjetje DiaGenomi d.o.o., edino podjetje v Sloveniji, ki ponuja na gensko-ekspresijskih profilih temelječe diagnostično testiranje raka dojke in raka debelega črevesa. Podjetje je član Tehnološkega parka Ljubljana in sodeluje z našim Centrom za funkcijsko genomiko in bio-čipe (CFGBC) ter Medicinskim centrom za molekularno biologijo MF (MCMB).

Tudi nekateri sklopi programa, ki so sedaj še v fazi temeljnega raziskovanja, že kažejo realne možnosti za implementacijo v praksi, predvsem tisti deli, ki se posvečajo iskanju molekulskih tarč za razvoj novih zdravil in diagnostičnih postopkov. Razvit inovativen postopek za pridobivanje visokospecifičnih enoverižnih variabilnih domen protiteles ocenjujemo za dovolj zrelega za nadaljnji razvoj oz. nadgradnjo v obliki "spin-off".

Razvili smo nov pristop za natančno funkcijsko ocenjevanje onkogenih mutacij DNA-popravljalnega gena hMLH1 'in vivo', ki smo ga leta 2010 prenesli v ICGB projekt funkcijskega ocenjevanja onkogenih mutacij pri ploščatnoceličnem karcinomu požiralnika, ki je pogosta in usodna oblika raka v južni in vzhodni Afriki.

Pri preučevanju glivnih citokromov kot tarč za razvoj antimikotikov smo na osnovi opredeljene spojine vodnice nadaljevali z raziskavami za določitev uspešnega inhibitorja encima, ki smo ga na podlagi rezultatov predlagali za novo tarčo protiglivnih učinkovin (antimikotikov).

Pri raziskavah molekulskega ozadja karcinogeneze smo odkrili določene značilne povezave med genotipi in klinično-histopatološkimi kazalci. Rezultati bi lahko pomembno vplivali na izbor ustreznega načina zdravljenja bolnikov z rakom želodca. Določeni polimorfizmi bi lahko bili uporabni tudi kot napovedni označevalci.

Zanimive, klinično vredne rezultate je dala tudi raziskava o vplivu rekombinantnega humanega eritropoetina na rast in preživetje celic raka dojke ter njihove odzivnosti na cisplatin in tamoksifen. Predlagali smo ustrezne spremembe terapevtskih pristopov.

16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
---------------------------------------	--

potrebni finančni vložek	500.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	<p>Gre za možnost ustanovitve spin-off podjetja za načrtovanje in proizvodnjo nano-protiteles, potrebnih za razne biotehnološke in medicinske aplikacije. Ker je za začetno fazo postopka potrebna imunizacija južnoameriške lame, bi bili v tej fazi povezani s tujim partnerjem, Vrije Universiteit Brussel (Belgija), zato bi to (servisno) uslugo morali upoštevati poleg vložka v laboratorij (npr. v okviru MF) in opremo za izvedbo nadaljnjih postopkov pridobivanja nano-protiteles. Skupna ocena investicije: 500.000,00 Eur. V primeru hitre rasti povpraševanja bi poskusili pridobiti ustrezna dovoljenja in v SLO vzpostaviti manjšo »farmo« poskusnih živali (lam), kar bi vrednost potrebne investicije podvojilo.</p> <p>Eno spin-off podjetje (DiaGenomi d.o.o., zmagovalec Start:up Slovenija 2011) je ob znatnem vložku znanja in kadrov iz naše PS in ob sodelovanju Ljubljanskega univerzitetnega inkubatorja in zunanjih vlagateljev, že bilo ustanovljeno, leta 2010.</p>

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

RNA-vezavni proteini (RBP) uravnavajo izrezovanje intronov neodvisno od mesta vezave, kar lahko uporabimo za analizo regulatornih motivov. V članku "RNA motifs: prediction of multivalent RNA motifs that control alternative splicing" (Genome Biology, 2014; 15, 1/ R20: 1-12; JCR IF: 10.465) smo predstavili metodo napovedovanja zaporedij ob alternativno izrezanih eksonih. Pokazali smo, da različni RBP kljub skupnim vezavnim principom različno vplivajo na izrezovanje. S primerjavo alternativnih eksonov med možgani in srcem smo potrdili že poznane in odkrili nove regulatorne motive ter napovedali izražanje RBP, ki se vežejo na omenjene motive. Metoda predstavlja inovativen pristop pri študijah tkivno-specifičnega izrezovanja in zakonitosti tega procesa.

Članek je plod sodelovanja 8 skupin iz 5 držav, vodilni avtor je J. Ule iz UCL. Naš prispevek je inovativen pristop strojnega učenja za iskanje regulatornih motivov, kar izpostavljam kot izjemen znanstveni prispevek programa.

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Koordinacijska aktivnost sistemske medicine (angl. Coordinating Action Systems Medicine (CASyM)), ki je interdisciplinarni evropski projekt s ciljem postaviti temelje (belo knjigo) razvoja sistemske medicine v Evropi Cilji CASyM izhajajo iz kliničnih potreb. Želimo opredeliti področja medicine, kjer bi sistemski pristopi največ prispevali in pospešili reševanje klinično pomembnih vprašanj.

EU FW7 – Health-Innovation-1, Initiative CASyM; Coordination Action for Systems Medicine Europe - Implementation of Systems Medicine across Europe; Grant Agreement No. 305033 (2012-2016). Sodelavka programa, Damjana Rozman, je namestnica predsednika konzorcija CASyM in vodja delovnega paketa za izobraževanje iz sistemske medicine: <https://www.casym.eu/steering-committee>.

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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Radovan Komel

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

13.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/38

¹ Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, navedite: "Ni bilo sprememb.". Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa 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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://www.sicris.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)

¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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 prilogo/-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-RPROG-ZP/2015 v1.00b

BE-B4-74-92-8F-B8-82-79-21-D8-7D-5F-C9-3E-EB-27-13-1F-47-00

Priloga 1

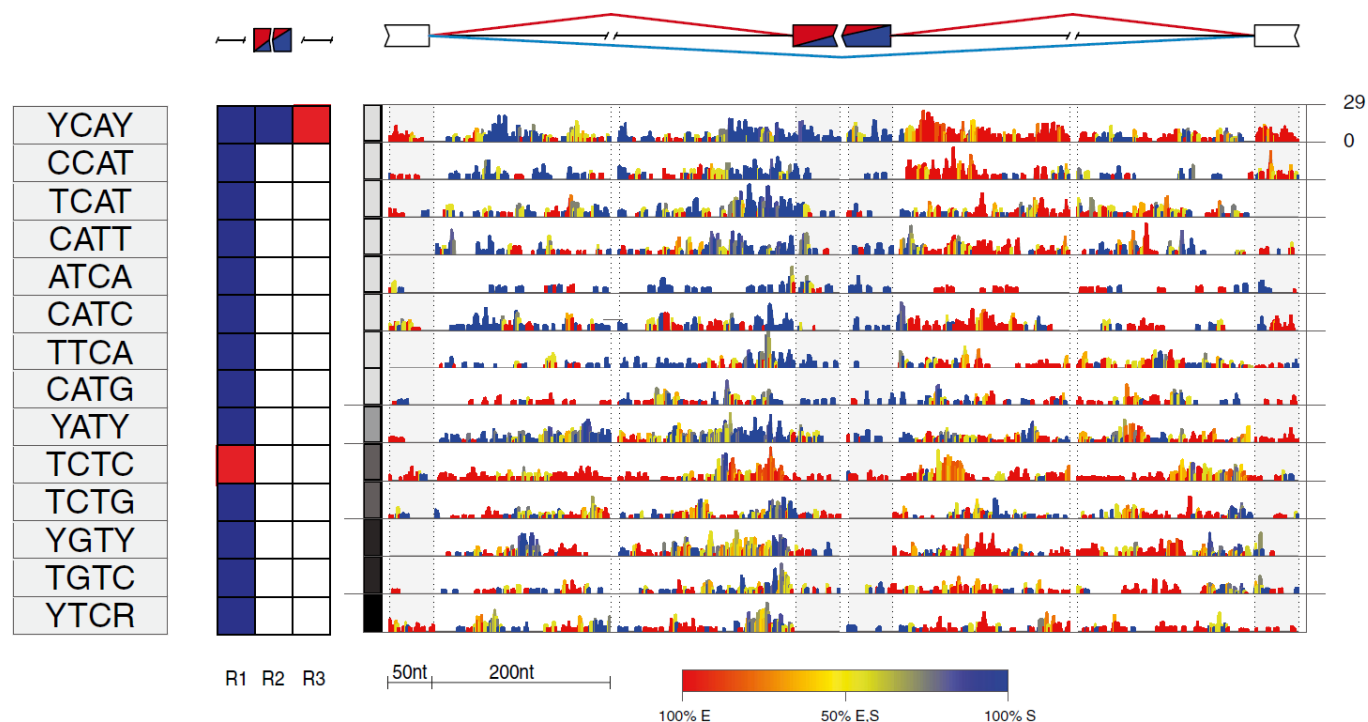
VEDA: Interdisciplinarne vede

Področje: Računalništvo in informatika

Biokemija in molekularna biologija

Dosežek: Cereda M, Pozzoli U, Rot G, Juvan P, Schweitzer A, Clark T, Ule J. RNAmotifs: prediction of multivalent RNA motifs that control alternative splicing. *Genome Biol.*, 2014, 15, R20.

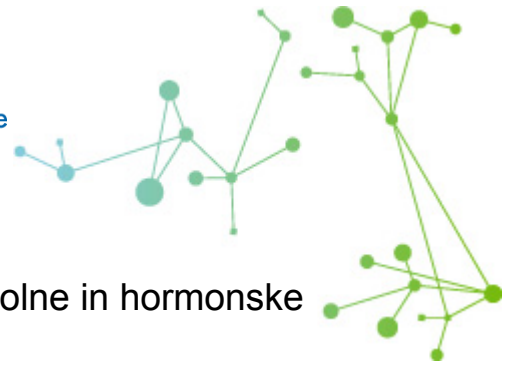
Opis prispevka: RNA-vezavni proteini (RBP) uravnavajo izrezovanje intronov neodvisno od mesta vezave, kar lahko uporabimo za analizo regulatornih motivov. V članku "RNAmotifs: prediction of multivalent RNA motifs that control alternative splicing" (objavljeno v: *Genome Biology*, 2014; 15, 1/ R20: 1-12; JCR IF: 10.465) smo predstavili metodo napovedovanja zaporedij ob alternativno izrezanih eksonih. Pokazali smo, da različni RBP kljub skupnim vezavnim principom različno vplivajo na izrezovanje. S primerjavo alternativnih eksonov med možgani in srcem smo potrdili že poznane in odkrili nove regulatorne motive ter napovedali izražanje RBP, ki se vežejo na omenjene motive. Metoda predstavlja inovativen pristop pri študijah tkivno-specifičnega izrezovanja in zakonitosti tega procesa.



Slika: Zemljevid alternativnega izrezovanja multivalentnih RNA motivov pri RBP NOVA. Na levi so prikazana zaporedja obogatenih motivov, njihova vezava navzgor (R1), navzdol (R3) ali znotraj alternativnega eksona (R2) in njihov vpliv na izrez (pospeševalen rdeče, zaviralen modro). Mesta vezav z ločljivostjo posameznih nukleotidov so prikazana na desni.

Opis dosežka: Članek je plod sodelovanja 8 skupin iz 5 držav, vodilni avtor je J. Ule iz UCL. Naš prispevek je inovativen pristop strojnega učenja za iskanje regulatornih motivov, kar izpostavljam kot izjemen znanstveni prispevek programa.

Priloga 2



VEDA: Interdisciplinarne vede

Področje: Biokemija in molekularna biologija; Metabolne in hormonske motnje

Dosežek: Predstavništvo glavnega odbora evropske iniciative za sistemsko medicino CASyM

Koordinacijska aktivnost sistemske medicine (angl. Coordinating Action Systems Medicine (CASyM)) je interdisciplinarni evropski projekt s ciljem postaviti temelje (belo knjigo) razvoja sistemske medicine v Evropi Cilji CASyM izhajajo iz kliničnih potreb. Želimo opredeliti področja medicine, kjer bi sistemski pristopi največ prispevali in pospešili reševanje klinično pomembnih vprašanj.



CASyM na hitro

- ▶ Razvoj evropske strategije za sistemsko medicino
- ▶ Vzpostavitev skupnosti sistemske medicine v EU
- ▶ Klinične raziskave in praksa
- ▶ izobraževanje študentov in zdravnikov z delavnicami in šolami