

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/18



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0067
Naslov programa	Farmakologija in farmakogenomika
Vodja programa	8095 Mojca Kržan
Obseg raziskovalnih ur	17000
Cenovni razred	B
Trajanje programa	01.2009 - 12.2013
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 2334 UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

V raziskovalnem programu P3-067: Farmakologija in farmakogenomika smo nadaljevali s preučevanjem mest delovanja zdravil (predvsem histaminskih receptorjev in proteinov, ki sodelujejo pri (ponovnem) privzemu fizioloških mediatorjev - bilitranslokaze in prenašalcev OCT in PMAT, encimov npr. SSAO); signalnih poti in do sedaj neustrezno ovrednotenih odnosov med koncentracijo in toksičnim učinkom zdravil (atropina in skopolamina); ter citotoksičnim delovanjem etanola, acetaldehida in staurosporina.

Povzela bi najpomembnejše zaključke raziskav:

- V patogenezi kronične bolečine igra pomembno vlogo medsebojni vpliv imunskega sistema in celic glije;
- Alkohol, staurosporin in acetaldehid pospešujejo apoptotične procese v glijalnih celicah;
- Histamin nima lastnega prenašalnega proteina; privzem histamina v astrocitate in endotelne celice umbilikalne vene poteka predvsem preko nizko-afinitetnih transporterjev z veliko kapaciteto prenosa (OCT in PMAT); izražanje le teh se spreminja s starostjo poskusne živali in preučevano regijo v osrednjem živčevju;

- Antidepresivi se vežejo nam membrano mastocitov, in preko spremenjene znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov inhibirajo sekrecijo aminov iz mastocitov;
- Encim amino-oksidaza občutljiva na semikarbazid (SSAO) je prisoten v številnih tkivih v organizmu, vendar ni pričakovano mesto delovanja metformina;
- Raziskave toksičnosti alkaloidov volčje češnje (atropina in skopolamina) so pokazale, da se toksični učinki omenjenih alkaloidov pojavijo pri bistveno nižjih koncentracijah kot so referenčne vrednosti za prisotnost teh dveh alkaloidov v hrani. Kritični toksični učinek predstavlja vpliv muskarinskih antagonistov na srčno frekvenco.
- Flavonoidi, ki so prisotni v prehrani, že v zelo nizkih odmerkih delujejo protektivno na srčno-žilni sistem.

Rezultati raziskav so le delno odgovorili na zastavljena vprašanja, zato bomo večino raziskav nadaljevali v okviru programa P3-067 Farmakologija in farmakogenomika od leta 2014 do 2017.

Pri prijavi raziskovalnega programa leta 2008 smo raziskovalno delo razširili s farmakogenomiko. V tem delu je mariborska skupina raziskala izražanje genov, ki lahko vplivajo na izbiro zdravljenja in uspešnost zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni, celiakije in sklerozirajočega holangitisa. Najpomembnejša ugotovitev raziskav je, da je kronična vnetna črevesna bolezen povezana z izražanjem številnih genov v prebavilih. Izražanje 30 genov se pojavlja le pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in 23 genov pa pri bolnih z ulceroznim kolitisom, medtem ko se 110 genov izraža pri obeh podtipih kronične vnetne črevesne bolezni.

ANG

The research programme P3- 067: Pharmacology and pharmacogenomics contained the research of: sites of drug actions (especially receptors and proteins involved in the (re) uptake of physiological mediators - bilirubin, organic cation transporters (OCT) and plasma membrane amine transporter (PMAT), enzymes semicarbazide-sensitive amino-oxidase (SSAO); signalling pathways and so far inadequately evaluated relationship between concentration and drug toxicity (in particular atropine and scopolamine); and cytotoxic action of ethanol, acetaldehyde and staurosporine on glial cells .

The main conclusions of the research are summarized as:

- The interaction between immune system and glial cells plays an important role in the pathogenesis of chronic pain;
- Ethanol, staurosporine and acetaldehyde promote apoptotic processes in glial cells;
- Histamine is not taken up by selective histamine transporter protein; uptake of histamine in astrocytes and umbilical vein endothelial cells is mediated primarily via low - affinity transporter with high-capacity transmission (OCT and PMAT); the expression of these entities varies with age of animal and central nervous system region studied;
- Antidepressants bind to a membrane of mast cells, and thus induce changes in the intracellular calcium ion concentrations by which they inhibit the secretion of amines from mast cells;
- Enzyme semicarbazide-sensitive amino - oxidase (SSAO) is present in many tissues within the body, but does not represent the expected site of metformin action;
- Research on the toxicity of belladonna alkaloids (atropine and scopolamine) have shown that the toxicity of these alkaloids occurs at significantly lower concentrations than the reference value for the presence of these alkaloids in food. Critical toxic effect represents the action of muscarinic antagonists on the heart rate.
- Flavonoids, present in the diet, showed protective action on the cardiovascular system in very low doses (concentrations).

The results of the research gave only a partial answer to the questions we would like to clarify, so most of the research will be continued under the P3- 067 Pharmacology and pharmacogenomics from 2014 to 2017.

In the report of the research program in 2008 , we expanded the research pharmacogenomics . In this part of the Maribor team investigated the expression of genes that may influence the choice of drugs and the treatment success rate of chronic inflammatory bowel disease , celiac disease and sclerosing cholangitis . The most important finding of the studies , the inflammatory bowel disease is associated with the expression of numerous genes in the gastrointestinal tract . Expression of the 30 genes are found only in patients with Crohn's disease and 23 genes in diseased but with ulcerative colitis , while 110 genes expressed in both subtypes of chronic inflammatory bowel disease .

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu²

SLO

Raziskava 1. Farmakološka modulacija imunskega odziva in apoptotičnih procesov v astrocitih. Nadaljevali smo s proučevanjem mehanizmov interakcij histamina in nekaterih protivnetnih citokinov na primarnih kulturah astrocitov možganske skorje podgane; citotoksičnim delovanjem etanola in acetaldehida na astrocite možganske skorje (Arh Hig Rada Toksikol 2009; Hum Exp Toxicol, 2011, Acta Medico-Biotechnica 2012) ter citotoksičnim delovanjem staurosporina na astrocite (Radiol Oncol 2012; Drug Chem toxicol 2012. V bilateralnem programu z Bolgarijo smo razširili raziskave na vlogo histamina pri kronični bolečini (Mediat Inflamm 2013 in Biotechnol Biotechnol Equip 2013).

Raziskava 2. Pomen astrocitov pri inaktivaciji histamina. Ugotvili smo, da je privzem histamina aktiven, nasitljiv, časovno in koncentracijsko odvisen proces (J Mol Model 2010), odvisen od starosti poskusne živali (Inflam Res 2009 in Neurochem Int 2012) ter možganske regije iz katere izhajajo astrociti (Neurochem Res 2013). Izražanje nizkoafinitetnih transporterjev je tako kot izražanje podtipov serotoninskih receptorjev gensko pogojeno (Perid Biol 2009) ter odvisno od starosti poskusne živali in možganske regije.

Raziskava 3. Vloga in odziv vaskularnega sistema pri nekaterih fizioloških in patoloških stimulih.

Preučili smo vpliv razmer značilnih za transport histamina v HUVEC s pomočjo hOCT3 in/ali hPMAT (nekaterih ionov, pH, prisotnost monoaminov in hormonov). Privzem poteka preko več mehanizmov na katere vpliva prisotnost seruma in eksogene diaminoooksidaze. Pri preučevanju čebeljega strupa smo ugotovili, da melitin povzroči relaksacijo koronarne arterije, pri višjih koncentracijah pa kontrakcijo. Ugotovili smo časovno-odvisen citotoksičen učinek melitina na HUVEC. Ker so HUVEC adherentna celična kultura smo ugotovili, da priprava celične suspenzije vpliva na rezultat.

Raziskava 4. Vpliv psihoaktivnih snovi na histaminski sistem.

Z dodatkom radioaktivnega substrata in merjenjem nastalega produkta smo določili aktivnost encima SSAO v štirinajstih različnih tkivih morskega prašička. Ugotovili smo, da se encim SSAO pojavlja v skoraj vseh preiskovanih tkivih. V največji meri je bil prisoten v gastrointestinalnem traktu in parenhimskih organih, kot so jetra, vranica in ledvice. Naši rezultati so tudi pokazali, da peroralni hipoglikemik metformin ne spremeni aktivnosti tega encima v razmerah *in vitro*.

Raziskava 5. Mehanizmi sproščanja histamina iz mastocitov peritonealne votline podgane. Na izoliranih mastocitih podgane triciklični antidepresivi in selektivni inhibitorji privzema serotonina zavrejo proces sproščanja histamina in serotonina, ki ga povzročimo s spojino 48/80. Inhibitorni učinek antidepresivov je manj izražen ob prisotnosti tapsigargina, ki vpliva na znotrajcelično prosto koncentracijo kalcijevih ionov. Iz dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da je inhibitorni učinek antidepresivov posledica njihove interakcije s kalcijevimi ioni vezanimi na mastocitni membrani. Vezava antidepresivov na površino mastocitne membrane lahko spremeni intracelularno koncentracijo prostih kalcijevih ionov in tako vpliva na sekrecijo aminov iz mastocitov (Mediat Inflamm 2013).

Raziskava 6. Raziskave snovi, ki delujejo na želodčno sekrecijo. Ker so zaviralci protonske črpalke izpodrinili rabo antagonistov histaminskih receptorjev H₂, smo raziskave usmerili v preučevanje toksikoloških lastnosti antagonistov muskarinskih receptorjev. Opisali smo učinke akutne zastrupitve (J Appl Toxicol 2012) in oceno tveganja akutne zastrupitve z atrpinom, skopolaminom - kontaminanti v hrani (Food Addit Contam 2012).

Raziskava 7 - Antioksidativno delovanje flavonoidov na celičnih modelih in vloga transmembranskega prenašalca bilitranslokaze pri znotrajceličnem antioksidativnem delovanju in pri vazodilataciji izoliranih žil. Raziskali smo mehanizem transmembranskega prehoda cianidin 3-glukozida, ki je pomemben prehranski flavonoid, v endotelijske celice in njegovo znotrajcelično antioksidativno delovanje (Free Radical Biology & Medicine, 2012). Prav tako smo prikazali znotrajcelično antioksidativno delovanje antocianov, ki so bili izolirani iz borovnic, na različnih celičnih modelih. Raziskava potrjuje, da imajo antociani zaščitno delovanje že v nizkih koncentracijah, kar je pomembno iz vidika zdrave prehrane, saj je biološka uporabnost teh snovi zelo nizka. Objavljeno v vodilni reviji iz področja prehranske kemije Food Chemistry (IF=3.65) v letu 2012. Ugotovili smo, da je za znotrajcelično učinkovitost pomembna vloga transmembranskega prenašalca bilitranslokaze (FRBM, 2012), prav tako za vazodilatatorno delovanje antocianov iz borovnic (NMCD, 2012) in bioaktivnih molekul rdečega vina (Food&Function, 2013). V slednji raziskavi smo pokazali tudi vpletenost membranskega prenašalca in znotrajcelično signalno potjo v endoteliju. V toksikološki raziskavi so opisane

toksične lastnosti polimerne alkilpiridinijeve soli (polyAPS) izolirane iz vodnega ekstrakta kruhaste spužve (*Reniera sarai*) na srčnožilni sistem. Objavljeno v toskikološki reviji *Toxicon* (IF=2.51).

Raziskava 8 - **Farmakogenetika kronične vnetne črevesne bolezni**

Metastatična analiza rezultatov GWA študije z iCHIPom pri slovenskih bolnikih in bolnikih iz 18 drugih populacij vključenih v mednarodno konzorcijsko študijo »International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC« (skupno 75000 bolnikov in kontrol) je povezala 163 genskih lokusov s KVČB s statistično značilnostjo ($p < 1.00E-08$), od tega je bilo potrjenih 92 dosedanjih kandidatnih genov in na novo odkrili 71 genov, ki jih prej nismo povezovali z nastankom kronične vnetne črevesne bolezni. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s Crohnovo boleznijo in 23 samo z ulceroznim kolitisom. Asociacijska analiza pri slovenskih bolnikih s podtipom refraktorne CB je izpostavila polimorfizme v področju genov TNFRSF6B in PTPN22. Analiza z metodo strojnega učenja na osnovi podpornih vektorjev je pokazala genetski profil sestavljen 59 polimorfizmov SNP, ki najbolj učinkovito definira skupino CB refrakornih bolnikov.

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

SLO

Farmakologija: realizirali smo večino ciljev, ki smo si jih zastavili v prijavi raziskovalnega programa leta 2008. Nekaj raziskav smo razširili (glej Raziskava 6 - raziskave zdravil, ki regulirajo želodčno sekrecijo).

Farmakogenetika: V časovnem obdobju 2008-13 smo v celoti realizirali vse zastavljene cilje. Z analizo slovenskih 250 bolnikov s KVČB z iCHIPom smo dosegli glavni cilj projekta, saj smo odkrili večino polimorfizmov SNP povezanih s povečanim tveganjem za KVČB. Za polimorfizme, ki so pokazali največjo povezavo s pri slovenskih bolnikih s KVČB smo dodatno preverili preverili v replikacijski študiji pri dodatnih 400 bolnikih, ki so vključeni v našo študijo in biobanko in večino povezav potrdili.

Rezultate raziskav smo objavili v 88 znanstvenih člankih.;

- v kategoriji A"
- v kategoriji A'
- v kategorij A2

na kongresih je bilo predstavljeno: 175 prispevkov.

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

Do sprememb je prišlo pri izvajanju raziskav 3 in 6:

V raziskovalne metode smo vključili pretočno citometrijo, ker smo kupili nov instrument. Zaradi težav z infekcijo HUVEC z mikoplazmo in visoke cene ravnega faktorja, smo v raziskavo vključili žilno adhezivno molekulo-1 (VCAM-1), ki je izražena na HUVEC in igra pomembno vlogo pri razvoju novih žil v onkogenezi. Njeno topno obliko lahko smo določamo v telesnih tekočinah s pretočno citometrijo pri bolnicah za rakom jajčnika.

Raziskave zdravil, ki regulirajo izločanje želodčno kislino. Ker so predpisovanje in rabo zdravil, ki zavirajo receptorje H2 nadomestili s predpisovanjem inhibitorjev protonske črpalke, smo raziskave H2 receptorjev v želodcu opustili in se usmerili v toksikološke študije muskarinskih antagonistov, ki lahko zaidejo v hrano.

Zaradi odhoda Sonje Rozman in Lovra Stanovnika v pokoj ter odpovedi Simone Rajtar-Osredkar, smo na programu P3-067 Farmakologija in farmakogenomika zaposlili dr. Lovra Žiberno in dr. Tomaža Zupanca.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	512280376	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genotipizacija genskih regij povezanih s tveganjem za nastanek bolezni imunskega sistema opredeljuje devet novih lokusov kot tveganje za nastanek primarnega sklerozirajočega holangitisa
		ANG	Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis
	Opis	SLO	Primarni sklerozirajoči holangitis (PSH) je huda bolezen jeter neznanega izvora, ki vodi do fibroze žolčnih vodov. V končni fazi bolezni je potrebna presaditev jeter. V raziskavi smo primerjali 3789 vzorcev bolnikov evropskega porekla s PSH z 25.079 kontrolnimi vzorci z uporabo Immunochip4. Določili smo 12 novih področij, od teh je 9 na novo določenih, ki so povezani s povečanim tveganjem za nastanek PSH. Vseh področij je zdaj 16. Kljub dejstvu, da je obstajala 27% povezava pojavljanja PSH in kronične vnetne črevesne bolezni (KČVB) je 6 od 12 določenih področij pokazalo na bistveno močnejšo povezavo z nastankom PSC kot KVČB, kar kaže na prekrivajočo, a vseeno gentsko ločeno arhitekturo teh dveh bolezni. V nadaljevanju smo analizirali še genetsko sliko 7 bolezni, ki se pojavljajo hkrati s PSH in ugotovil, da obstaja še dodatnih 33plei tropičnih lokusov povezanih s tveganjem za PSH. Te ugotovitve so razširile zemljevid genetskih tveganj za PSH in pojasnile odnos med PSHO in drugimi boleznimi imunskega sistema.
		ANG	Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a severe liver disease of unknown etiology leading to fibrotic destruction of the bile ducts and ultimately to the need for liver transplantation. We compared 3,789 PSC cases of European ancestry to 25,079 population controls across 130,422 SNPs genotyped using the Immunochip4. We identified 12 genome-wide significant associations outside the human leukocyte antigen (HLA) complex, 9 of which were new, increasing the number of known PSC risk loci to 16. Despite comorbidity with inflammatory bowel disease (IBD) in 72% of the cases, 6 of the 12 loci showed significantly stronger association with PSC than with IBD, suggesting overlapping yet distinct genetic architectures for these two diseases. We incorporated association statistics from 7 diseases clinically occurring with PSC in the analysis and found suggestive evidence for 33 additional pleiotropic PSC risk loci. Together with network analyses, these findings add to the genetic risk map of PSC and expand on the relationship between PSC and other immune-mediated diseases.
	Objavljeno v	Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2013; 79 str.; Impact Factor: 35.209; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.702; A": 1; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Liu Jimmy Z, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	1237883	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Magnetni delci s spremenjeno površino za imunogenetsko zdravljenje raka
		ANG	Surface modified magnetic nanoparticles for immuno-gene therapy of murine mammary adenocarcinoma
	Opis	SLO	Princip immuno-genetskega zdravljenja raka temelji na uvedbi nukleinskih kislin, ki kodirajo imunostimulatorne beljakovine npr. interleukin 12 (IL-12) v somatske celice. S tem se ojači imunski odgovor proti tumorju. Za vnos nukleinskih kislin v celice lahko uporabo manetofekcijo, vnos nukleinskih kislin na magnetne anodele, ki jih potem izpostavimo zunanjemu magnetnemu polju. V tej raziskavi smo dokazali varnost in učinkovitost nanodelcev SPION-PAA-PEI, ki se jih uporablja kot nosilce za magnetofekcijo tumorjev ter učinkovito protitumorsko aktivnost plazmidne

		DNA, ki kodira IL-12 in je vezana na nanodelce SPION-PAA-PEI.
	ANG	Cancer immuno-gene therapy is an introduction of nucleic acids encoding immunostimulatory proteins, such as cytokine interleukin 12 (IL-12), into somatic cells to stimulate an immune response against a tumor. Various methods can be used for the introduction of nucleic acids into cells; magnetofection involves binding of nucleic acids to magnetic nanoparticles with subsequent exposure to an external magnetic field. Here we show that surface modified superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) with a combination of polyacrylic acid (PAA) and polyethylenimine (PEI) (SPIONs-PAA-PEI) proved to be safe and effective for magnetofection of cells and tumors in mice. Magnetofection of cells with plasmid DNA encoding reportergene using SPIONs-PAA-PEI was superior in transfection efficiency to commercially available SPIONs. Magnetofection of murine mammary adenocarcinoma with plasmid DNA encoding IL-12 using SPIONs-PAA-PEI resulted insignificant antitumor effect and could be further refined for cancer immuno-gene therapy.
	Objavljeno v	Butterworth Scientific Limited; Biomaterials; 2012; Vol. 33, iss. 17; str. 4379-4391; Impact Factor: 7.604; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.961; A'': 1; A': 1; WoS: IG, QE; Avtorji / Authors: Prijič Sara, Prosen Lara, Čemažar Maja, Ščančar Janez, Romih Rok, Lavrenčak Jaka, Bregar Vladimir Boštjan, Cör Andrej, Kržan Mojca, Žnidaršič Andrej, Serša Gregor
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	512172344 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Odkritje in lokalizacija več skupnih in redkih variant genov povezanih celiakijo s pomočjo gosotne genotipizacije
		ANG Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease
	Opis	SLO S pomočjo genskih variant izvirajočih iz podatkovne baze 1000 genome project in dodatnih podatkov iz resekvenčnih študij smo s pomočjo gostotne genotipizacije določili 183 ne- HLA lokusov povezanih s tveganjem za imunske bolezni pri 12041 posameznikih s celiakijo in 12228 kontrolnimi preiskovanci. Identificirali smo 13 novih lokusov povezanih s tveganjem za celiakijo. S tem se je število za s celiakijo povezanih lokusov povečalo na 40. Na več kot tretjini lokusov smo našli več neodvisnih signalov, kar klahko pripišemo kombinaciji pogostih in redkih genetskih variant. Rezultati, pridobljeni z našo metodo pridobljeni na večjem vzorcu, so bolj natančni, ker je metoda bolj občutljiva. 29 od 54 označenih signalov je lociranih na posameznem genu, v nekaterih primerih pa le na regulatornih elementih gena. Če povzamemo, smo opredelili kompleksno genetsko strukturo regij, povezanih s tveganjem za celiakijo in naredili pomemben korak pri odkrivanju vzročnih mehanizmov bolezni.
		ANG Using variants from the 1000 Genomes Project pilot European CEU dataset and data from additional resequencing studies, we densely genotyped 183 non-HLA risk loci previously associated with immune-mediated diseases in 12,041 individuals with celiac disease (cases) and 12,228 controls. We identified 13 new celiac disease risk loci reaching genome-wide significance, bringing the number of known loci (including the HLA locus) to 40. We found multiple independent association signals at over one-third of these loci, a finding that is attributable to a combination of common, low-frequency and rare genetic variants. Compared to previously available data such as those from HapMap3, our dense genotyping in a large sample collection provided a higher resolution of the pattern of linkage disequilibrium and suggested localization of many signals to finer scale regions. In particular, 29 of the 54 fine-mapped signals seemed to be

		localized to single genes and, in some instances, to gene regulatory elements. Altogether, we define the complex genetic architecture of the risk regions of and refine the risk signals for celiac disease, providing the next step toward uncovering the causal mechanisms of the disease.
	Objavljeno v	Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2011; Vol. 43, no. 12; str. 1193-1201; Impact Factor: 35.532; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.627; A'': 1; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Trynka Gosia, Mitrovič Mitja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	15421974 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Globoko resekvenčiranje GWAs lokusov odkriva neodvisne redke variante povezane s kronično vnetno črevesno boleznijo
		<i>ANG</i> Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease
	Opis	<i>SLO</i> V okviru študije smo z metodo sekvenciranja naslednje generacije določili nukleotidno zaporedje 56 genov, ki so se v predhodnih GWAS študijah izkazali najbolj statistično značilno povezani z kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in odkrili nove redke mutacije, ki so najverjetneje vzročne za nastanek KVČB in vključujejo gene NOD2/CARD15, IL23R, CARD9, IL18RAP, CUL2, C1orf106, PTPN22 in MUC19. Te redke mutacije smo nato preverili z neodvisno GWA analizo na več kot 12 000 bolnikov z KVČB in več kot 10 000 zdravimi kontrolami. V potrditveni skupini je bilo vključenih tudi 250 slovenskih KVČB bolnikov in 250 slovenskih kontrol. Novo odkrite vzročne mutacije bodo omogočile funkcijske študije in izdelavo napovednih modelov za testiranje genetsko pogojenega tveganja za KVČB.
		<i>ANG</i> Genome-wide association studies and follow-up meta-analyses in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) have recently identified 163 disease-associated loci that meet genome-wide significance for these two inflammatory bowel diseases (IBD). These discoveries have already had a tremendous impact on our understanding of the genetic architecture of these diseases and have directed functional studies that have revealed some of the biological functions that are important to IBD (e.g. autophagy). Nonetheless, these loci can only explain a small proportion of disease variance (~14% in CD and 7.5% in UC), suggesting that not only are additional loci to be found but that the known loci may contain high effect rare risk variants that have gone undetected by GWAS. To test this, we have used a targeted sequencing approach in 200 UC cases and 150 healthy controls (HC), all of French Canadian descent, to study 55 genes in regions associated with UC. We performed follow-up genotyping of 42 rare non-synonymous variants in independent case-control cohorts (totaling 14,435 UC cases and 20,204 HC). Our results confirmed significant association to rare non-synonymous coding variants in both IL23R and CARD9, previously identified from sequencing of CD loci, as well as identified a novel association in RNF186. With the exception of CARD9 (OR = 0.39), the rare non-synonymous variants identified were of moderate effect (OR = 1.49 for RNF186 and OR = 0.79 for IL23R). RNF186 encodes a protein with a RING domain having predicted E3 ubiquitin-protein ligase activity and two transmembrane domains. Importantly, the disease-coding variant is located in the ubiquitin ligase domain. Finally, our results suggest that rare variants in genes identified by genome-wide association in UC are unlikely to contribute significantly to the overall variance for the disease. Rather, these are expected to help focus functional studies of the corresponding disease loci.
	Objavljeno v	Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2011; Vol. 43, no. 11; str. 1066-1073; Impact Factor: 35.532; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact

		Factor: 3.627; A'': 1;A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Rivas Manuel A, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	512230968 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Interakcija gostiteljskih mikrobov vpliva na genetsko arhitekturo vnetne črevesne bolezni
		ANG Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease
	Opis	SLO Izvedli smo asociacijsko študijo v celotnem genomu pri skupno 75000 bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in kontrolami iz 18 različnih populacij in odkrili skupno 163 genov povezanih z boleznijo, od tega 71 novih genov. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s crohnovo boleznijo in 23 samo z ulceroznim kolitisom. Mnogi geni povezani s KVČB so povezani tudi z ostalimi kroničnimi imunskimi boleznimi, predvsem z ankilozirajočim spondilitisom in luskavico. Z bioinformatično analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi.
		ANG Crohn's disease and ulcerative colitis, the two common forms of inflammatory bowel disease (IBD), affect over 2.5 million people of European ancestry, with rising prevalence in other populations ¹ . Genome-wide association studies and subsequent meta-analyses of these two diseases ^{2, 3} as separate phenotypes have implicated previously unsuspected mechanisms, such as autophagy ⁴ , in their pathogenesis and showed that some IBD loci are shared with other inflammatory diseases ⁵ . Here we expand on the knowledge of relevant pathways by undertaking a meta-analysis of Crohn's disease and ulcerative colitis genome-wide association scans, followed by extensive validation of significant findings, with a combined total of more than 75,000 cases and controls. We identify 71 new associations, for a total of 163 IBD loci, that meet genome-wide significance thresholds. Most loci contribute to both phenotypes, and both directional (consistently favouring one allele over the course of human history) and balancing (favouring the retention of both alleles within populations) selection effects are evident. Many IBD loci are also implicated in other immune-mediated disorders, most notably with ankylosing spondylitis and psoriasis. We also observe considerable overlap between susceptibility loci for IBD and mycobacterial infection. Gene co-expression network analysis emphasizes this relationship, with pathways shared between host responses to mycobacteria and those predisposing to IBD.
	Objavljeno v	Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers; Nature; 2012; Vol. 491, no. 7422; str. 119-124; Impact Factor: 38.597; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A'': 1;A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Jostins Luke, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	71104257 Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Genetika 2012
		ANG	Genetics 2012
	Opis	SLO	Uroš Potočnik je bil predsednik organizacijskega odbora 6. kongresa slovenskega genetskega društva in 6. srečanja slovenskega društva za humano genetiko. Poleg uglednih znanstvenikov iz tujine se je kongresa se je udeležilo 160 genetikov iz Slovenije.
		ANG	Uroš Potočnik was a president of the organizing committee of the 6th congress of the Slovenian Genetic Society and 6th meeting of the Slovenian Society of Human Genetics. More than 160 slovenian genetesisists and distinguished scientiss from abroad have attended this meeting.
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
	Objavljeno v	Genetic Society of Slovenia; 2012; 204 str.; Avtorji / Authors: Potočnik Uroš	
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela	
2.	COBISS ID	3495546	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Zgodba o dopingu
		ANG	The story about doping
Opis	SLO	V radijski oddaji do bili predstavljeni doping, seznam prepovedanih snovi in načini določanja prepovedanih snovi pri športnikih.	
	ANG	In the radio broadcast doping, the list of prohibited substances and analytical options were presentes.	
Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)		
Objavljeno v	Radio Slovenija; 2012; 30 min; Avtorji / Authors: Dupona Mojca, Malovrh Tadej, Osredkar Joško, Žiberna Lovro		
Tipologija	2.19 Radijska ali televizijska oddaja		
3.	COBISS ID	512259384	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genetika in zdravljenje Chronove bolezni
		ANG	Genetics and therapy of Crohn disease
Opis	SLO	Predstavitev Crohnove bolezni širši javnosti.	
	ANG	Information of general public about Crohn disease.	
Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)		
Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Potočnik Uroš		
Tipologija	2.19 Radijska ali televizijska oddaja		
4.	COBISS ID	29211609	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Astrociti in mehanizmi nastanka kronične bolečine
		ANG	Astrocytes and chronic pain mechanisms
Opis	SLO	V prispevku je bila predstavljena vloga astrocitov pri nastanku kronične bolečine.	
	ANG	The role of astrocytes in the chronic pain mechanisms was presented.	
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci		
Objavljeno v	Medicina i fizkultura.; Scripta scientifica medica; 2011; Vol. 43, issue 3; str. 222; Avtorji / Authors: Lipnik-Štangelj Metoda, Surcheva S., Vlaskovska M.		
Tipologija	1.10 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje)		

5.	COBISS ID	15127062	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Analiza talilne krivulje z visoko ločljivostjo za hitro in učinkovito gensko tipizacijo mutacij v genu NOD2/CARD15 in porazdelitev teh mutacij slovenskih bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo	
	ANG	High-resolution melting curve analysis for high-throughput genotyping of NOD2/CARD15 mutations and distribution of these mutations in Slovenian inflammatory bowel diseases patients	
Opis	SLO	Za hitro, zanesljivo in cenovno ugodno genotipizacijo mutacij v najpomembnejšem KVČB genu NOD2/CARD15 smo razvili metodo analize talilne krivulje visoke ločljivosti (ang. HRM za High-resolution melting). S kombinacijo dveh algoritmov za analizo HRM podatkov, »Tm calling« in »gene scanning«, smo določili genotipe za 640 vzorcev in ugotovili 98% skladnost z genotipi v genu NOD2/CARD15, ki so bili določeni z referenčno metodo RFLP na istih vzorcih.	
	ANG	Inflammatory bowel diseases (IBD) are usually classified into Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). NOD2/CARD15 was the first identified CD-susceptibility gene and was confirmed as the most potent disease gene in CD pathogenesis. Three NOD2/CARD15 variants, namely two missense polymorphisms R702W (rs2066844) and G908R (rs2066845), and a frame shift polymorphism L1007fs (rs2066847), were associated with CD in Caucasian populations. High resolution melting analysis (HRMA) with saturation LCGreen dyes was previously reported as a simple, inexpensive, accurate and sensitive method for genotyping and/or scanning of rare variants. For this reasons we used qPCR-HRMA for genotyping NOD2/CARD15 variants in 588 Slovenian IBD patients and 256 healthy controls. PCR-RFLP was used as a reference method for genotyping of clinical samples. The optimization of an HRM experiment required careful design and adjustment of main parameters, such as primer concentration, MgCl ₂ concentration, probe design and template DNA concentration. Different HRMA approaches were tested and used to develop a reliable and low-cost SNP genotyping assays for polymorphisms in NOD2/CARD15 gene. Direct HRMA was the fastest and cheapest HRMA approach for L1007fs and R702W polymorphisms, yet for G908R polymorphism sufficient reliability was achieved after introduction of unlabeled probe. In association analysis, we found statistically significant association of L1007fs ($p = 0.001$, $OR = 3.011$, $CI_{95\%} = 1.494-6.071$) and G908R ($p = 2.62 \cdot 10^{-4}$, $OR = 14.117$, $CI_{95\%} = 1.884-105.799$) polymorphisms with CD patients. At least one of NOD2/CARD15 polymorphisms was found in 78/354 (22.03% (12.69%) in UC patients and in 26/256 (10.15%) in healthy controls. We have successfully implemented NOD2/CARD15 HRMA assays, which may contribute to the development of genetic profiles for risk prediction of developing CD and for differential diagnosis of CD vs. UC.	
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
Objavljeno v	Wiley;ASFRA;IOS Press; Disease markers; 2011; Vol. 30, no. 5; str. 265-274; Impact Factor: 1.642;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.44; WoS: DB, KM, QA, TM; Avtorji / Authors: Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš		
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek	

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine²

V poročilu bi izpostavili pomembni mednarodni sodelovanji:

- v letu 2012 smo nadaljevali intenzivno sodelovanje v okviru Mednarodnega konzorcija za genetiko kronično vnetne črevesne bolezni (IIBDGC) in mednarodnega projekta Immunochip.

Predvsem tesno smo sodelovali s partnerji na Nizozemskem, Department of Medical Genetics and Department of Gastroenterology, University Medical Center Groningen, (Dr. R.K.Weersma) , ki je eden izmed glavnih koordinatorjev konzorcija IIBDGC in projekta iCHIP. V okviru tega sodelovanja je bilo v letu 2012 izvedeno tudi 6 mesečno gostovanje člana naše programske skupine Mitja Mitroviča na sodelujoči instituciji na Nizozemskem, za kar smo pridobili dodatna finančna sredstva.

- član programske skupine, mladi raziskovalec Mitja Mitrovič se je po končanem doktorskem usposabljanju pod mentorskim vodstvom prof. Uroša Potočnika kot postdoktorski raziskovalec zaposlil na vrhunski menarodni raziskovalni inštituciji Yale University Medical School, New Heaven, ZDA.

9.Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1.Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Programska skupina povezuje raziskovalce dveh komplementarnih področij - farmakologije in farmakogenomike. Povezava je že in bo omogočila hitrejši razvoj obeh področij. ter posledično hitrejši razvoj novih zdravil, bioloških zdravil, novih diagnostičnih sredstev in načinov zdravljenja.

Rezultati predlaganega raziskovalnega programa bodo pojasnili učinke in mehanizme delovanja endogenih in eksogenih preiskovanih snovi: nevrotansmitorjev (npr. histamin), imunomodulatorjev (histamin, citokini) in toksinov (melitin, etanol) na organizem v različnih stanjih ali fizioloških oziroma patofizioloških razmerah. Nekateri od rezultatov bodo pokazali nove možnost uporabe že znanih farmakološko aktivnih substanc v klinični praksi (nesteroidna protivnetna zdravila, psihoaktivna zdravila), drugi na možnost razvoja novih zdravil z določenim, želenim učinkom (nootropiki).

Interdisciplinarno povezovanje farmakologije in farmakogenomike predstavlja novo dodano vrednost za učinkovitost in raziskovalne rezultate obeh področij. Precejšen del farmakoloških raziskav je usmerjen v preučevanje mest delovanja zdravil v osrednjem živčevju in zdravil, ki učinkujejo v osrednjem živčevju (psihoaktivna zdravila, nootropiki) , kar je v skladu z evropsko prioriteto raziskav »Brain Research.

ANG

Research programme group connects researchers two complementary areas - pharmacology and pharmacogenomics . The link has been and will enable faster development of both fields . and consequently faster development of new drugs, biologics , new diagnostic tools and treatments .

The results of the research program will explain the effects and mechanisms of action of endogenous and exogenous substances investigated : neurotransmitters (eg, histamine) , immunomodulators (histamine , cytokines) and toxins (melittin , ethanol) on the human body in various states or physiological or pathophysiological conditions. Some of the results will show new applications of known pharmacologically active substance in clinical practice (non-steroidal anti-inflammatory drugs , psychotropic medication) , the other on the possibility of developing new drugs with specific , desired effect (nootropic) .

Interdisciplinary integration of pharmacology and pharmacogenomics represents a new value-added efficiency and research results in both fields. A significant part of the pharmacological research is focused on studying the sites of drug action in the central nervous system and drugs that affect the central nervous system (psychotropic medication , nootropic) , which is in line with European research priority " Brain Research .

9.2.Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Farmakologija predstavlja most med temeljnimi biomedicinskimi (molekularno biologijo, biokemijo in fiziologijo) in kliničnimi vejami medicine. Farmakologija se na Univerzi v Ljubljani poučuje na medicinski fakulteti, fakulteti za farmacijo, biotehniški fakulteti, fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo ter zdravstveni fakulteti. Optimalen pouk predmeta na univerzitetni ravni mora biti podprt z ustreznim bazičnim raziskovanjem.

Preučevanje snovi z biološkim učinkom, mest delovanja in učinkom omogoča farmakologom, da znajo prevesti rezultate predkliničnih raziskav v racionalni razvoj in varno uporabo zdravil. Zanje bazične farmakologije je nujno za svetovanje pri registraciji novih zdravil; zato je znanje farmakologije nujno za vse, ki sodelujejo v strokovnih komisijah Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke, zdravstvenih zavarovalnic. strokovnih komisijah, ki obravnavajo racionalno rabo zdravil v klinični praksi. V sodobnem svetu pa se ne moremo izogniti zlorabi zdravil v rekreativne namene, zato je znanje farmakologije nujno potrebno tudi pri ugotavljanju zlorabe snovi z biološkim delovanjem v rekreativne namene (doping pri profesionalnih in rekreativnih športnikih, (zlo)raba snovi z nootropičnih učinkom.

ANG

Pharmacology as a bridge between basic biomedical (molecular biology , biochemistry and physiology) and clinical branches of medicine . Pharmacology at the University of Ljubljana teaches at the Faculty of Medicine , Faculty of Pharmacy, Biotechnology Faculties , Faculty of Chemistry and Chemical Engineering and the Faculty of Health Sciences . Optimal instruction course at the university level must be supported by appropriate alkaline survey.

The study of substances with similar biological effect , places of operation and effect allows farmakologom to know how to translate the results of preclinical studies in the development of a rational and safe use of medicines. They are basic pharmacology is essential to provide advice on the registration of new drugs , and therefore the knowledge framakologije essential for anyone who sodelujejo specialized commissions of the Public Agency for Medicinal Products and Medical Devices health insurance .

expert committees dealing with rational use of drugs in clinical practice . In the modern world , we can not avoid abusing drugs for recreational purposes , so the knowledge of pharmacology is also essential in identifying substance abuse with biological activities for recreational purposes (doping in professional and recreational athletes (ab) use of substances with nootropic effect .

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013¹¹

10.1. Diplome¹²

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	7
bolonjski program - II. stopnja	35
univerzitetni (stari) program	75

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
25783	David Osredkar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29467	Katja Perdan Pirkmajer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29750	Janez Šimenc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27888	Lucija Šarc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30953	Mitja Mitrovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33666	Vojko Berce	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29429	Katarina Rajapakse	<input checked="" type="radio"/>	<input 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	
25783	David Osredkar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	D - Javni zavod	
29467	Katja Perdan Pirkmajer	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	

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 1.1.2009-31.12.2013

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
33666	Vojko Berce	A -	12	
29416	Lovro Žiberna	D - podoktorand iz tujine	12	

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 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.¹⁵

SLO

Lovro Žiberna, ki je trenutno postdoktorski raziskovalec na Oddelku za vede o življenju na Univerzi v Trstu, Italija, je vključen v Trans2care projekt. Trans2care (Transregional Network for Innovation and Technology Transfer to Improve Health Care. je medregijski strateški projekt, financiran iz sredstev EU. Povezava: www.tran2care.eu.

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

Lovro Žiberna, ki je trenutno postdoktorski raziskovalec na Oddelku za vede o življenju na Univerzi v Trstu, Italija, je vključen v Trans2care projekt. Trans2care (Transregional Network for Innovation and Technology Transfer to Improve Health Care. je medregijski strateški projekt, financiran iz sredstev EU. Povezava: www.tran2care.eu.

Simona Rajtar-Osredkar je od marca 2010 članica Upravnega odbora management Committee programa COST: Action BM0806: Recent advances in histamine H4R reserch.

Metoda Lipnik-Štangelj je vodja bilateralnega projekta Slovenija-Bolgarija BIBG/1112010: Vloga glije in imunskega sistema pri razvoju in vzdrževanju bolečine (The role of glia and the immune system in the development and maintenance of chronic pain.)

Tomaž Zupanc je vodja bilateralnega projekta Slovenija-Bosna in Hercegovina BI-BA12-13-021: Identifikacija žrtev pobojev v času vojne.

Uroš Potočnik vodi in je vključen v raziskovalni projekt SFRH/79804/2011 "The endocannabinoid system in asthma patients and the effect of cannabinoids in the modulation of inflammatory response" vir financiranja: Ministrstvo za zdravstvo portugalske.

Mojca Kržan je gostila raziskovalca z Univerze v Trstu Stefana Fornasara; 1. oktober - 31. december 2013.

15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁷

SLO

Večina raziskav v okviru raziskovalnega program P3-067 je s področja temeljne medicine. Rezultati bodo nekoč lahko olajšali in izboljšali diagnostične postopke in zdravljenje.

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 type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v 2013¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

Povezave med izražanjem gena ORMDL3, polimorfizmom 17q21 in odgovorom na zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi pri otrocih z astmo.

V študiji smo dokazali vpliv funkcionalnega polimorfizma SNP rs2872507 v področju gena ORMDL3 na odziv bolnikov z otroško astmo na zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi in na izražanje gena ORMDL3. Prisilni volumen izdihanega zraka v 1s se je znatno povečal za 13,3% predvidene vrednosti po terapiji pri bolnikih z atopijsko astmo in genotipom AA, v primerjavi z 7,0% pri heterozigotih AG in 4,9% povečanje pri GG homozigotih (P = 0,0176).

BERCE, Vojko, PINTO KOZMUS, Carina, POTOČNIK, Uroš. Association among ORMDL3 gene expression, 17q21 polymorphism and response to treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma. Pharmacogenomics journal, ISSN 1470-269X, Dec. 2013, vol. 13, iss. 6. <http://www.nature.com/tpj/journal/vaop/ncurrent/full/tpj201236a.html>, doi: 10.1038/tpj.2012.36. [COBISS.SI-ID 4406079]

17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Gentski dejavniki tveganja in farmakogenomika kronično vnetne črevesne bolezni

Analiza talilne krivulje z visoko ločljivostjo za hitro in učinkovito gensko tipizacijo mutacij v genu NOD2/CARD15 in porazdelitev teh mutacij slovenskih bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo

Za hitro, zanesljivo in cenovno ugodno genotipizacijo mutacij v najpomembnejšem KVČB genu NOD2/CARD15 smo razvili metodo analize talilne krivulje visoke ločljivosti (ang. HRM za High-resolution melting). S kombinacijo dveh algoritmov za analizo HRM podatkov, »Tm calling« in »gene scanning«, smo določili genotipe za 640 vzorcev in ugotovili 98% skladnost z genotipi v genu NOD2/CARD15, ki so bili določeni z referenčno metodo RFLP na istih vzorcih.

Bibliografska referenca (COBISS.SI-ID): 15127062
F.21 - razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov

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. pooblaščenca oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Mojca Kržan

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	11.4.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/18

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. 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, to navedite. 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 tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

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

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

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

¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja 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. 2013), ustrezno 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. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. 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 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, 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 2013 (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 priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2014 v1.00a

9F-5B-82-9B-76-1F-90-18-3D-1E-D6-B8-C7-C1-1E-94-A9-25-B9-77