

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/75



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-2363
Naslov projekta	Uporaba izražanja izbranih genov kot novih potencialnih označevalcev pri diagnostiki in prognozi raka prostate
Vodja projekta	13343 Nadja Kokalj Vokač
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2328
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	334 Univerzitetni klinični center Maribor
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	2334 UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.04 Onkologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.02
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Identifikacija bioloških označevalcev specifičnih za posamezno bolezen predstavlja eno izmed najbolj dinamičnih področij v biomedicini. Ker je rak prostate čedalje pomembnejši zdravstveni problem v razvitih družbah, med

katere sodi tudi Slovenija, pomeni odkrivanje bioloških označevalcev za to vrsto raka pomemben prispevek k obvladovanju te bolezni. Med primerne kandidate za biološke označevalce sodijo znani onkogeni, ki so vpleteni v vse faze procesov, ki potekajo v celic in se njihovo izražanje spremeni pri maligni transformaciji. Iz celotnega nabora genov so za rak prostate in rakasta obolenja na splošno, pomembni številni geni. Med njimi izstopa PCA3, ki se v celicah raka prostate izraža bistveno močnejše glede na normalne celice prostate. Poleg njega pa so bolj zanimivi geni, ki so značilni za bolj maligne oblike in manj ugoden potek bolezni.

Vir celic raka prostate je predstavljal prvi curek pomasažnega urina odvzet v posodo s konzervansom EDTA. Sledila je izolacija celotne RNA in prepis v komplementarno DNA. Z dokazovanjem izražanja genov ACTB in predvsem za prostato specifičnega PSA, se je za nadaljnjo analizo pokazalo primernih 123 vzorcev (63%), od tega 41 kontrol. Analizo izražanja genov PCA3, SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8 in ADAMTS15 smo izvedli s pomočjo verižne reakcije s polimerazo v realnem času. Poleg tega smo dokazovali tudi aktivacijske mutacije tirozinske kinaze gena EGFR v eksonih 19 in 21.

Pri vzorcih preiskovancev z diagnozo raka prostate v primerjavi z vzorci zdravih preiskovancev, smo ugotovili statistično pomembno povečano izražanja gena PCA3 glede na gen PSA. Za izražanje genov EGFR, IDH1, NEDD9 in CPE statistično pomembne razlike nismo ugotovili. Izražanja genov KRAS, ter ADAMTS8 in ADAMTS15 ni bilo mogoče dokazati v analiziranih vzorcih. Mutacijska analiza gena EGFR ni pokazala prisotnosti delecij v eksonu 19 in mutacije L835R v eksonu 21.

Izražanje gena PCA3 je mogoče uporabiti kot biološki označevalec in kot uporaben diagnostični test za dokazovanje raka prostate iz celic pomasažnega urina. Test lahko uporabimo tudi za oceno primernosti vzorcev in analizo izražanja drugih genov kot bioloških označevalcev za rak prostate. Za gene SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9 in CPE smo ugotovili, da kljub izražanju niso primerni kandidati za biološke označevalce. Za gene KRA, IDH2, ADAMTS8 in ADAMTS15 pa ni mogoče trditi, da so pomembni pri nastanku bolezni. Analiza mutacij v genu EGFR, le teh ni potrdila.

ANG

The development of biomarkers specific for a particular disease is a very dynamic field in biomedicine. Prostate cancer is rapidly gaining importance as a medical problem in developed countries including Slovenia, therefore the discovery of its biomarkers represents an important contribution to the management of this disease. Especially oncogenes are particularly suitable candidates for this role. These genes are implicated in all cellular processes and their expression changes with malignant transformation. Apart from gene PCA3 which is a known prostate cancer marker, also genes associated with more aggressive cancers are of interest.

The source of prostate cancer cells was first voided urine after digital rectal examination which was collected in tubes with EDTA. Cell pellets were subjected to RNA extraction and subsequent cDNA synthesis. The presence of PSA and ACTG transcripts helped identified 123 samples (63%) as suitable for further analysis. The expression levels of PCA3, SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8 and ADAMTS15 were determined with real time polymerase chain reaction. In addition mutation analysis of exons 19 in 21 encoding tyrosine

kinase domain from the gene EGFR was also performed. We observed a significant overrepresentation of high PCA3 expression in prostate cancer patients when compared to cancer free controls. Although genes SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9 and CPE were expressed in samples, there was no significant difference when compared to controls. Genes KRAS, IDH2, ADAMTS8 and ADAMTS15 were not detected. In addition no EGFR mutations were observed. The significant finding for the PCA3 gene identifies this gene as a suitable biomarker for the prostate cancer even when an in house set up is used. Consequently the samples used for its development are useful for identification of other biomarkers. Other genes selected for this project did not show comparable or useful level of significant difference in their expression. The EGFR gene is not mutated in prostate cancer at the first diagnosis of the disease.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Za potrebe projekta smo zbrali 195 vzorcev pomasažnega urina preiskovancev s prvo diagnozo raka prostate oz. potrjeno odsotnostjo raka prostate. Bistveni kriterij za kategoriziranje vzorca je bila znana histološka analiza biopsije prostate, ki je bila pri kontrolnih vzorcih negativna in pozitivna pri preiskovancih z rakom prostate.

Zbrali smo vzorce pomasažnega urina (do 50 ml s konzervansom 4 mL 0.5M EDTA) in jih centrifugirali. Iz celičnega sedimenta smo izolirali celotno RNA. Pri postopku izolacije smo najprej uporabljali ročno metodo s komercialno dostopnimi reagenti (TRI Reagent, Sigma Aldrich, kloroform in izopropanol) po navodilih proizvajalca. Vsakemu vzorcu smo pred nadaljnjo analizo ocenili kvaliteto. Z določanjem prisotnosti prepisov genov za aktin (ACTB) in PSA. Ugotovili smo, da je 123 (63%) vzorcev uporabnih za nadaljnjo analizo, ker je bilo prisotno izražanje gena PSA specifičnega za celice prostate. Analizo smo opravili z uporabo verižne reakcije s polimerazo in komercialno dostopnega kita Multiplex PCR kit (QIAGEN). Zadostno kvaliteto za nadaljnjo analizo smo določili pri 81 vzorcev preiskovancev s potrjeno prvo diagnozo raka prostate in pri 41 preiskovancih kontrolne skupine. V drugem delu projekta smo nadaljevali izolacijo celotne RNA s pomočjo naprave QiACUBE in kompleta kemikalij RNAEasy proizvajalca QIAGEN. Ugotovili smo primerljivo kvaliteto. Izolaciji je sledila sinteza cDNA molekule s pomočjo komercialno dostopnega kita Superscript VILO cDNA synthesis kit (Invitrogen).

Izražanje genov PCA3 in PSA smo določali z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času. z uporabo barvila Sybr Green I in kvantifikacijo s pomočjo metode standardne krivulje. Uporabili smo začetne oligonukleotide po lastnem izboru za oba gena in Maxima Sybr Green QPCR Master mix proizvajalca Fermentas za pomnoževanje s metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času na aparatu RotorGene 3000. Za potrebe analize in zaradi zagotovitve čimbolj učinkovitega pomnoževanja, smo med optimizacijskim postopkom preizkusili več različnih kombinacij začetnih oligonukleotidov. Za vsak vzorec smo reakcije izvajali v 3 ponovitvah in hkrati pomnoževali še zaporedne razredčine PCA3/PSA pozitivnega vzorca za izdelavo standardne krivulje. Metoda 2 standardnih krivulj nam je omogočila meritev relativne količine PCA3 in PSA prepisov v vsakem vzorcu in določitev razmerja PCA3/PSA. Sledila je statistična analiza, ki je pokazala pomembno razliko med obema skupinama preiskovancev. V skupini preiskovancev z rakom prostate je bilo mogoče dokazati izražanje gena PCA3 pri veliki večini

vzorcev, medtem ko so pri kontrolne skupini prevladovali PCA3 negativni vzorci. Obe skupini preiskovancev sta se pomembno razlikovali v razporeditvi razmerij PCA3/PSA, medtem ko je bilo izražanje gena PCA3 prisotno tudi pri zdravih kontrolnih preiskovancih, le da je bil njihov delež bistveno nižji in tudi ugotovljena razmerja so le redko dosegala vrednosti vzorcev preiskovancev z rakom prostate. Takšen rezultat pomeni, da je celoten postopek vzorčenja uspešen. S tem imamo na voljo reprezentativen vzorec za analizo izražanja ne samo gena PCA3, temveč tudi drugih genov, s ciljem identifikacije dodatnih bioloških označevalcev za rak prostate iz celic pomasažnega urina.

V okviru projekta smo preiskusili tudi alternativno kvantifikacijsko metodo analize izražanja genov ACTB, PSA in PCA3, z metodo hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond (MLPA). Ta metoda omogoča analizo vseh treh oz. dodatnih genov v 1 reakciji. Za njo smo izdelali oligonukleotidne sonde specifične za navedene 3 gene. Reakcijo smo izvedli s pomočjo komercialno dosegljivih kemikalij proizvajalca MRC-Holland. Temu je sledila analiza s pomočjo kapilarne elektroforeze na aparatu Beckman Coulter CEQ8000. Čeprav smo pri večini vzorcev pridobili uporabne signale, smo ugotovili bistveno odstopanje od rezultatov pridobljenih z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času. Med skupinama preiskovancev ni bilo bistvene razlike, prav tako jakost signalov ni odražala razlik med vzorci. Menimo, da je metoda MLPA neprimerna za takšne vrste vzorcev, ker je premalo izhodiščne količine tarčne nukleinske kisline. Kljub dejstvu, da tudi MLPA vsebuje pomnoževanje z metodo PCR, ta ni enako učinkovita, zato se izgubi kvantitativnost MLPA reakcije in posledično zanesljiva meritev izražanja genov ni mogoča. Najverjetnejši razlog za neuspeh je neprimeren izhodiščni material, to je celični sediment iz urina.

Z metodo verižne reakcije s polimerazo smo nadaljevali analizo izražanja naslednjih genov: SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8, ADAMTS15. Vsi ti geni so pri različnih rakah vpleteni v maligno transformacijo na različnih nivojih in njihovo izražanje večinoma pomeni vsaj prisotnost raka, če ne agresivnejši potek oz. slabšo prognozo za bolnika. Uporabili smo enak postopek analize kot za gen PCA3. Z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času smo določali razmerja izražanja posameznega gena glede na izražanje gena PSA in uporabili analizo dveh standardnih krivulj. Izražanja genov IDH2, KRAS, ADAMTS8 in ADAMTS15 nismo zaznali. Takšen rezultat najverjetneje pomeni, da se ti geni ne izražajo v zadostni meri v uporabljenih vzorcih, kar posledično pomeni da ti onkogeni nimajo posebne vloge v zgodnji fazi razvoja raka prostate. Učinkovitost pomnoževanja uporabljenih oligonukleotidov, izbranih po lastni presoji, smo preverili na kontrolnih vzorcih cDNA iz drugih tkiv, kjer je bilo pomnoževanje uspešno. Zato je malo verjetno, da je odsotnost signala za navedene gene posledica tehnične pomanjkljivosti oz. izbora oligonukleotidov. Izražanje genov IDH1, NEDD9 in CPE je bilo prisotno, vendar brez statistično pomembnih razlik med obema skupinama vzorcev. Tudi za te gene se lahko sklepa, da nimajo posebnega pomena za rak prostate ob prvi diagnozi. Za celotno skupino analiziranih genov, naši rezultati pomenijo, da ne gre za primerne kandidate kot biološke označevalce za rak prostate.

Ker smo z analizo v okviru projekta ugotovili, da je mogoče izražanje gena EGFR dokazati tudi v urinu, smo izvedli optimizacijski postopek za dokazovanje specifičnih mutacij v eksonih 19 in 21, ki sta del dela kodirajočega dela gena EGFR za tirozinsko kinazo v proteinu EGFR. Te

mutacije so hkrati za rak specifični biomarkerji in imajo pomembno vlogo pri napovedi odziva na anti EGFR kemoterapijo pri določenem raku. Ker se anti EGFR zdravila intenzivno testirajo za uporabo pri zdravljenju raka prostate, smo želeli ugotoviti ali se pojavljajo v naših vzorcih. Za analizo smo uporabili vzorce, pri katerih smo predhodno določili PCA3/PSA razmerje, kar je zagotovilo, da smo analizirali genetski material raka prostate. Iz cDNA vzorcev smo pomnožili odseka z eksonoma 19 in 21 z verižno reakcijo s polimerazo. Mutacije v eksonu 19 (nekaj baznih parov zajemajoče delecije) smo določali s pomočjo kapilarne elektroforeze na aparatu Beckman Coulter CEQ8000, mutacijo L858R v eksonu 21 smo določali po restrikciji s cepitvi z encimom MscI (New England Biolabs) z agarozno elektroforezo. Analiza sicer ni ugotovila prisotnosti delecij v eksonu 19 oz. mutacije L858R v eksonu 21 gena EGFR. Kljub temu je analiza uspela dokazati prisotnost prepisov gena EGFR pri pomembnem deležu uporabnih vzorcev (75/81). To pomeni, da je mogoče mutacijsko analizo brez večjih težav opraviti na cDNA vzorcih.

Zaključimo lahko, da smo v okviru projekta uspeli izvesti izolacijo celotne RNA in sedimentih celic pomasažnega urina. Temu je sledila uspešna analiza izražanja gena PCA3 in kvantifikacija glede na PSA. Postavljena metoda omogočilo preverjanje možnosti uporabe drugih zanimivih potencialnih bioloških označevalcev za rak prostate. Izbrani geni v naši študiji niso do te mere vpleteni v razvoj raka prostate v zgodnji fazi, da bi bila prisotna dokazljiva razlika v njihovem izražanju, kot je to pri genu PCA3.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

V raziskovalnem projektu smo predpostavili, da je z analizo izražanja pomembnih kandidatnih genov v celicah raka prostate mogoče identificirati nove biološke označevalce za to bolezen. Uvedli smo izolacijo celotne RNA, kot bistvenega vira biološkega materiala za analizo s posledično pripravo komplementarne cDNA. Sledila je analiza z različnimi metodami kvantifikacije prepisov izbranih genov. Za gen PCA3 je bilo mogoče vzpostaviti celoten postopek in potrditi njegov pomen kot biološki označevalc za rak prostate. To hkrati pomeni da je izbrani postopek pravilno izbran in da omogoča identifikacijo biomarkerja za rak prostate. Tudi izbrana tehnologija, verižna reakcija s polimerazo v realnem času se je izkazala za primerno, saj je bilo za PCA3 mogoče vzpostaviti metodo analize na podlagi lastnih tehnoloških rešitev.

Posledično je bilo možno nadaljevati z analizo drugih kandidatnih genov za biološke označevalce za rak prostate. Analizirali smo izražanje genov SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8, ADAMTS15 in EGFR. Za izražanje genov EGFR, IDH1, NEDD9 in CPE statistično pomembne razlike nismo ugotovili. Izražanja genov KRAS, ter ADAMTS8 in ADAMTS15 v analiziranih vzorcih ni bilo mogoče dokazati. Izključili smo možnost, da so mutacije gena EGFR delecije v eksonu 19 in mutacije L835R v eksonu 21 prisotne v času prve diagnoze raka prostate.

Navedeni geni, ki se se izkazali za neprimerne biološke označevalce raka prostate, so bili izbrani zaradi njihove vloge v celičnih procesih pomembnih za maligno transformacijo. Analizirali smo vzorce bolnikov s primerjalno nizko stopnjo malignosti, kar velja za veliko večino primerov raka prostate ob postavitvi diagnoze. Izbrani geni najverjetneje niso vpleteni v to fazo bolezni, hkrati pa to tudi pomeni, da niso označevalci skritega agresivnega malignega potenciala pri navidezno neagresivnem raku prostate. Uspešna uvedba

merjenja izražanja gena PCA3 glede na gen PSA kaže na to, da pomanjkljiva tehnična realizacija oz. izbrana metodologija ni razlog za neuspešno identifikacijo kakšnega novega biološkega označevalca za rak prostate. Namen raziskovalne naloge ni bil presežen, kar bi se zgodilo, če bi identificirali nov pomemben biološki označevalec za zgodnji rak prostate.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

V času izvajanja projekta je zaradi prekinitve delovnega razmerja prišlo do zamenjave vodje projekta (prvotno vodja: doc.dr. Tine Hajdinjak, nato vodja: prof.dr. Nadja Kokalj Vokač). Ta zamenjava ni vplivala na spremembo vsebinskega dela projekta. Projekt je potekal po planu.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	4160831	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Določanje aneuploidij z metodo pomnoževanja od ligacije odvisnih sond v fetalnih tkivih splavkov
		<i>ANG</i>	Detection of aneuploidy using multiplex ligation-dependent probe amplification in fetal tissues from aborted pregnancies
	Opis	<i>SLO</i>	Namen: Spontani splavi se pojavljajo v približno 10-15% prepoznanih nosečnosti. V prvem trimesečju je približno 50% splavov posledica kromosomskih napak, v večini primerov so to kromosomske aneuploidije. Klasična metoda določanja aneuploidij je citogenetska analiza. Citogenetska analiza zgodnjih spontanih splavov je težavna zaradi pogoste odsotnosti celične rasti ali slabe kvalitete kromosomov. V teh primerih se poslužujemo drugih metod, neodvisnih od rasti celične kulture. V študiji smo uporabili metodo pomnoževanja od ligacije odvisnih prob (MLPA). V primerjavi s klasično citogenetsko analizo smo na vzorcu embrionalnih tkiv potrdili ustreznost in kompatibilnost metode. Metode: Vsi vzorci embrionalnih tkiv po spontanih splavih so bili kultivirani, kariotipizirani, prav tako je bila izolirana genomska DNA. Za MLPA analizo smo uporabili komercialne komplete s subtelomerno specifičnimi DNA sondami. V primeru odsotnosti celične rasti so bile aneuploidije ugotovljene z MLPA analizo, potrjene s primerjalno genomsko hibridizacijo (PGH). Rezultati: MLPA analiza je potrdila neuravnotežene kromosomske nepravilnosti, ugotovljene s citogenetsko analizo pri vseh vzorcih, kjer je bila uspešna celična rast, in hkrati omogočila analizo v primerih, kjer celična rast ni bila uspešna. Ugotovljene so bile mnoge številčne kromosomske spremembe, redke trisomije in druge neuravnotežene kromosomske preureditve. Zaključek: MLPA analiza omogoča pridobitev informacij o številu kromosomov v primerih, ko citogenetska analiza ni možna zaradi odsotnosti celične rasti ali slabe kvalitete kromosomov. Iz dobljenih rezultatov ugotavljamo, da je MLPA potencialno tudi zelo uporabna metoda za hitro in kvalitetno prenatalno diagnostiko.
		<i>ANG</i>	Purpose: About 10-15% of all pregnancies terminate as spontaneous miscarriages. In the first trimester, 50% of spontaneous miscarriages are the result of chromosomal aberrations, mostly chromosomal aneuploidies. Cytogenetic analyses are used to confirm aneuploidy in failed pregnancies. Culture failure or poor quality chromosomes are often problems in those cases. In such situations, methods that are independent of tissue culture are used, and we employed multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). We determined if MLPA is an appropriate and compatible method compared with classical cytogenetic analyses on fetal tissues. Methods: All fetal samples received from spontaneous abortions were cultured, karyotyped (if possible) and genomic DNA extracted. MLPA analyses were

		undertaken using subtelomeric probe kits. Additionally, comparative genomic hybridization (CGH) was used to confirm aneuploidy detected by MLPA in cases of failed culture growth. Results: MLPA analyses confirmed an unbalanced chromosome abnormality identified by cytogenetic analyses in all cases in which tissue culture was successful, and provided data in cases of failed culture growth. Several common numeric chromosome aberrations were detected, as well as rare trisomies and other unbalanced chromosome rearrangements. Conclusions: MLPA analyses can provide information about the karyotype of a DNA sample if cytogenetic analyses are not possible because of a lack of viable cells or if only a small amount of genomic DNA is available. These data indicate that MLPA may also be a very useful method for early prenatal aneuploidy screening.
	Objavljeno v	Medicinska fakulteta; Acta medico-biotechnica; 2011; Vol. 4, [no.] 2; str. 51-60; Avtorji / Authors: Zagradišnik Boris, Stangler Herodež Špela, Erjavec Škerget Alenka, Zagorac Andreja, Kokalj-Vokač Nadja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	4029247 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Submikroskopska intersticijska delecija na kromosomu 11q22,3 pri deklici z blago duševno manjrazvitostjo in dismorfnimi spremembami obrazaprikaz primera ANG Submicroscopic interstitial deletion of chromosome 11q22.3 in a girl with mild mental retardation and facial dysmorphism: Case report
	Opis	SLO Prikaz primera deklice z blago duševno manjrazvitostjo in spremembami obraza zaradi submikroskopske delecije na kromosomi 11q22.3 dokazane s metodo analize mikromrež. Manjkajoče področje vsebuje 9 pomembnih genov. ANG Background: Except for terminal deletions that lead to Jacobsen syndrome, interstitial deletions involving the long arm of chromosome 11 are not frequently reported. A clinically distinct phenotype is usually observed in these cases, and no clear genotype-phenotype correlation is proposed. Results: Here we present a case study of a 5-year-old girl with de novo submicroscopic deletion of chromosome 11q22.3 with mild mental retardation and facial dysmorphism. A standard cytogenetic analysis did not reveal any structural aberrations. A contrary array-CGH analysis indicated a small deletion of 11q22.3. Discussion: To our knowledge, this is the smallest 11q22.3 deletion reported in literature, containing nine RefSeq genes. Although none of the deleted genes are obvious candidates for the features observed in our patient, genes CUL5 and SLN could play a key role in the features described.
	Objavljeno v	BioMed Cental; Molecular cytogenetics; 2011; [Vol.] 4; 17; Avtorji / Authors: Krgović Danijela, Marčun-Varda Nataša, Zagorac Andreja, Kokalj-Vokač Nadja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3699007 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Intra in interkontinentalne razlike pri SNP-ih M269, U106, U152 na kromosomu Y ANG Strong intra- and inter-continental differentiation revealed by Y chromosome SNPs M269, U106 and U152
	Opis	SLO Analiza je zajela 2700 oseb iz različnih delov Evrope, severne Afrike in zahodne Azije s ciljem določanja haplo-skupine R1b1b2, ki jo definira označevalec M269. Po dodatni analizi z označevalcema U152 in U106 so bile ugotovljene pomembne razlike v razporeditvi frekvenc obeh podskupin R1b1b2g in R1b1b2h. More than 2700 unrelated individuals from Europe, northern Africa and

		western Asia were analyzed for the marker M269, which defines the Y chromosome haplogroup R1b1b2. A total of 593 subjects belonging to this haplogroup were identified and further analyzed for two SNPs, U106 and U152, which define haplogroups R1b1b2g and R1b1b2h, respectively. These haplogroups showed quite different frequency distribution patterns within Europe, with frequency peaks in northern Europe (R1b1b2g) and northern Italy/France (R1b1b2h).
	Objavljeno v	Elsevier; Forensic science international; 2011; Vol. 5, no. 3; str. e49-e52; Impact Factor: 3.082; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.56; A": 1; A': 1; WoS: KM, OP; Avtorji / Authors: Cruciani Fulvio, Trombetta Beniamino, Antonelli Cheyenne, Pascone Roberto, Valesini Guido, Scalzi Valentina, Vona Giuseppe, Melegh Bela, Zagradišnik Boris, Assum Guenter, Efremov Georgi, Sellitto Daniele, Scozzari Rosaria
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	3455551 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Polimorfizem L26V in genu za katepsin B je lahko povezan s tveganjem za raka prostate in njegovo diferenciacijo
		<i>ANG</i> Polymorphism L26V in the cathepsin B gene may be associated with a risk of prostate cancer and differentiation
	Opis	<i>SLO</i> Katepsin B je lizosomalni encim, za katerega predvidevajo, da je vključen v procese invazije in metastaziranja tumorskih celic. V tej raziskavi smo preučevali prisotnost znane mutacije L26V v genu za CTSB v slovenski kavkaški populaciji. Genotip VV gena CTSB L26V lahko nakazuje povečano tveganje za prisotnost raka prostate in za višjo oceno po Gleasonu.
		<i>ANG</i> Cathepsin B is a lysosomal enzyme thought to be involved in tumour cell invasion and metastasis. This study was designed to investigate the presence of a known leucine to valine mutation at position 26 (L26V) single nucleotide polymorphism (SNP) in the cathepsin B (CTSB) gene in a Slovenian Caucasian population, and to evaluate the association with risk of prostate adenocarcinoma (PCa). The VV genotype of the CTSB L26V SNP may indicate an increased risk for PCa and less differentiated cancer (higher Gleason score).
	Objavljeno v	Cambridge Medical Publications Ltd; Journal of international medical research; 2009; Vol. 37, no. 5; str. 1604-1610; Impact Factor: 0.938; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.944; WoS: QA, TU; Avtorji / Authors: Štiblar-Martinčič Draga, Hajdinjak Tine
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	64405505 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> P53, Bcl-2 in AgNOR tkivni označevalci: možnost modela za napovedovanje lastnosti raka prostate
		<i>ANG</i> p53, Bcl-2 and AgNOR tissue markers
	Opis	<i>SLO</i> Razmerje med proliferacijo in apoptozo se odraža v spremembah izražanja tkivnih označevalcev. Identifikacija matematičnega modela, ki bi upošteval nasprotujoči naravi procesov apoptoze in proliferacije in ju koreliral s stadijem in diferenciacijo raka, bi bila dobrodošla dopolnitev pri študiju raka prostate. V retrospektivni pilotni raziskavi je bil razvit prototip modela, ki vključuje kodirano kvantifikacijo barvanja histoloških preparatov za Bcl-2 in AgNOR kot proliferacijska in p53 kot apoptotski označevalec. Model je značilno koreliral z oceno po Gleasonu, AJCC stadijem in vrednostjo PSA.
		<i>ANG</i> This retrospective study investigated tissue marker expression in prostate adenocarcinoma biopsy samples. Identifying mathematical model that would take into account the opposing nature of proliferation and apoptosis would be a useful adjunct for studying disease behaviour. A model was developed which combined staining intensity data for Bcl-2 and AgNOR, as

		markers of proliferation, and for p53, as a marker of apoptotis. The model significantly correlated with Gleason score, AJCC stage and serum PSA, whereas each tissue marker alone did not correlate with all these measures.
Objavljeno v		Cambridge Medical Publications Ltd; Journal of international medical research; 2009; Vol. 37, no. 6; str. 1868-1876; Impact Factor: 0.938; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.944; WoS: QA, TU; Avtorji / Authors: Munda Miha, Hajdinjak Tine, Kavalar Rajko, Štiblar-Martinčič Draga
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	257991936 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Embriologija človeka <i>ANG</i> Embriology
	Opis	<i>SLO</i> Učbenik embriologije za študente medicine <i>ANG</i> Textbook of embryology for students of medicine
	Šifra	D.10 Pedagoško delo
	Objavljeno v	Medicinska fakulteta; 2011; 100 str.; Avtorji / Authors: Štiblar-Martinčič Draga
	Tipologija	2.03 Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo
2.	COBISS ID	3895359 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Nove tehnologije določajo smernice postnatalne citogenetske diagnostike <i>ANG</i> New technologies determined guidelines for postnatal cytogenetic diagnostics
	Opis	<i>SLO</i> Razvoj tehnologij mikromrež je omogočil odkrivanje submikroskopskih genomskih variabilnosti, t.i. CNVjev (copy number variations) in dramatično spremenil naše dožemanje strukture DNA, variabilnosti in prispevka h kompleksnosti genetskih bolezni. Pri bolnikih z razvojnimi in duševnimi zaostankom, prirojjenimi anomalijami in displastičnimi znaki, je veljala klasična citogenetika s kariotipizacijo do sedaj za standardno genetsko diagnostiko. Analiza mikromrež v veliki meri to diagnostiko dopolnjuje, v številnih primerih pa postaja metoda prvega izbora. V Laboratoriju za medicinsko genetiko UKC Maribor smo vpeljali tehnologijo mikromrež za analiziranje otrok z razvojnimi in duševnimi zaostankom ter displastičnimi znaki, pri katerih je bil ugotovljen normalen kariotip in odkrili CNVje pri 45% otrok. Od teh je bilo 18% CNVjev s klinično pomembnimi posledicami. Pri ostalih otrocih povezave genotip – fenotip nismo mogli s sigurnostjo potrditi, v 5% pa so bili ugotovljeni verjetno benigni CNVji. Ti podatki potrjujejo nakazane smernice in postavljajo tehnologijo mikromrež kot zamenjavo klasičnega kariotipa in tehniko prvega izbora. <i>ANG</i> Development of microarray technologies had enable detection of submicroscopic genomic variability or copy number variations (CNV) and dramatically changed our perspective of DNA structure and complexity of genetic diseases. Chromosomal microarray is increasingly utilizing for genetic testing of individuals with unexplained developmental delay, mental retardation and multiple congenital anomalies. In the Laboratory of medical genetics of UKC Maribor this technology was used to analyzed the children with developmental and/or mental delay and displastic features, CNVs were detected in 45% of them. 18% of CNV's were clinically significant, 5% were

		benign CNV's, and others were variants of uncertain clinical significance. The results confirm that chromosomal mycroarray is a firsttrier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies
Šifra	F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
Objavljeno v	Združenje za medicinsko genetiko, Slovensko zdravniško društvo; Osebna genomika med medicinsko uporabo in komercializacijo; 2011; Str. 21-22; Avtorji / Authors: Kokalj-Vokač Nadja	
Tipologija	1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci	
3.	COBISS ID	65068033 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Histologija
	ANG	Histology
Opis	SLO	Učbenik histologije za študente medicine
	ANG	Textbook of histology for students of medicine
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	Medicinska fakulteta; 2010; 136 str.; Avtorji / Authors: Štiblar-Martinčič Draga	
Tipologija	2.03 Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo	
4.	COBISS ID	251172352 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Smernice za diagnostiko, spremljanje in zdravljenje moških z benigno hiperplazijo prostate
	ANG	Guidelines for diagnostics, followup and therapy of benign prostatic hyperplasia
Opis	SLO	Obravnava bolnika z benigno hiperplazijo prostate
	ANG	Medical care for patients with benign prostatic hyperplasia
Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	Društvo za zdrava sečila; 2010; 40 str.; Avtorji / Authors: Kmetec Andrej, Bizjak Igor, Oblak Ciril, Zupančič Marko, Bratuš Dejan, Oblak Ciril	
Tipologija	2.06 Enciklopedija, slovar, leksikon, priročnik, atlas, zemljevid	
5.	COBISS ID	62881537 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Histologija – navodila za vaje - 1. izdaja
	ANG	Histology, Manual for microscopical practicals - 1st edition
Opis	SLO	Navodila za vaje iz histologije in embriologije za študente medicinske fakultete
	ANG	Histology – manual for microscopical practicals for medical students
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	Medicinska fakulteta; 2009; 82 str.; Avtorji / Authors: Štiblar-Martinčič Draga, Munda Miha	
Tipologija	2.03 Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Pisec recenzij Nadja Kokalj Vokač:
 1. STANGLER HERODEŽ Š, ERJAVEC ŠKERGET A. Medicinska biotehnologija za študente biologije : priročnik za vaje s teoretičnimi osnovami. 1. izd. Maribor: Fakulteta za

- naravoslovje in matematiko, 2011. 1 PDF datoteka (34 str.). [COBISS.SIID 4084287]
2. Central European Journal of Medicine. (2011). Warsaw: Central European Science Journals, 2006. ISSN 18951058. [COBISS.SIID 510075]
 3. Molecular medicine. (2011). Cambridge, Mass.: Blackwell Scientific Publications. ISSN 10761551. [COBISS.SIID 513027353]
 4. Open journal of obstetrics and gynecology. (2011). Irvine, CA: Scientific Research, 2011. ISSN 21608806. [COBISS.SIID 4125247]

Član uredniškega odbora - Nadja kokalj Vokač:

1. Acta medico-biotechnica. (od 2009). Maribor: Medicinska fakulteta, 2008. ISSN 18555640. [COBISS.SIID 242526720]
2. Nanobiosensors in disease diagnosis. (2011). Macclesfield; Auckland; Treviso: Dove Medical Press, 2011. ISSN 22306153. [COBISS.SIID 4110911]

Mentor doktorandu - Nadja Kokalj Vokač: : 1. ŽERJAVIČ K. Analiza pomena mutacije V617F v genu za kinazo JAK2 in sprememb v izražanju nekaterih genov pri povezavi med vensko trombozo in mieloproliferativno boleznijo : doktorsko delo. Ljubljana : Univerza, Medicinska fakulteta, 2012. XVIII, 151 str. : ilustr., preglednice ; 30 cm [COBISS.SIID 4358207]

Munda M. Vrednotenje izražanja in napovedna vrednost nekaterih tkivnih molekularnih označevalcev raka prostate : doktorska disertacija /Maribor; X, 111 f. : ilustr., graf. prikazi ; 30 cm. COBISS.SI-ID 512247096

ZAGRADIŠNIK B, ŽERJAVIČ K, HAJDINJAK T, HLEBIČ G, BRATUŠ D, KOKALJ-VOKAČ N. Absence of epidermal growth factor receptor gene mutations in patients with first diagnosis of prostate cancer. V: European Human Genetics Conference 2012, June 23-26, 2012, Nürnberg, Germany. Abstracts, (European journal of human genetics, vol. 20, suppl. 1). [London]: Nature Publishing Group, 2012, str. 175-176. [COBISS.SI-ID 4356159] IF=4,4.

10.Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1.Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Rezultati pridobljeni z raziskovalnim projektom omogočajo oceno pomena izbranih onkogenov SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8, ADAMTS15 in EGFR v času prve diagnoze raka prostate. Za navedene gene lahko trdimo, da v tej fazi ne igrajo pomembnejše vloge, čeprav so vsi ti geni vpleteni v pomembne procese in so soudeleženi pri maligni transformaciji. Uporabljeni vzorci so izvirali od bolnikov s prvo diagnozo raka prostate, med katerimi so prevladovali nizko maligni tumorji. Kljub temu, da je bilo v raziskavo zajetih tudi nekaj visoko malignih oblik raka prostate, za analizirane gene ni bilo mogoče ugotoviti morebitne vpletenosti. Zaradi dejstva, da so visoko maligne oblike raka prostate ob prvi diagnozi prisotne v majhnem deležu, naši rezultati ne omogočajo enako zanesljive izključitve vpletenosti teh genov kot je to mogoče za nizko maligne primere. Opravljena analiza tudi ne dopušča sklepanja o morebitnem skritem potencialu za agresivno rast, ki se lahko skriva pri posameznem tumorju in bi jo analiza onkogenov povezanih z njo identificirala. Rezultati zato kažejo, da z analizo omenjenih genov ni mogoče odkriti tistih primerov raka prostate, ki imajo ob prvi diagnozi nizko malignost, vendar lahko kasneje preidejo v zelo agresivno in ogrožajočo bolezen. Tudi za tipične mutacije v predelu tirozinske kinaze gena EGFR (eksoni 19, 21) nismo ugotovili njihove prisotnosti v vzorcih preiskovancev z rakom prostate, kar pomeni da se te vrste genetskih sprememb pojavljajo kvečjemu kasneje v poteku bolezni. Za razliko od gena PCA3, ki se je izkazal kot pomemben biološki označevalec za rak prostate tudi v tem

raziskovalnem projektu, lahko ostale analizirane gene izključimo kot primerne kandidate za biološke označevalce raka prostate, ki bi bili uporabni ob prvi diagnozi te bolezni.

ANG

The research project yielded interesting results which allow to draw certain conclusions about a possible role of selected oncogenes SPINK1, GOLM1, IDH1, NEDD9, CPE, KRAS, IDH2, ADAMTS8, ADAMTS15 and EGFR in the development of prostate cancer at the time of first diagnosis. These genes appear not to be significantly involved. The featured genes are all known to be involved in different aspects of malignant transformation process. The analysis was performed on urine samples from patients with first diagnosis of prostate cancer and in majority of cases low malignant tumors were present. Although some high malignant prostate cancers were included a significant involvement of these genes was not observed. Also a small sample size of aggressive tumors does not allow to exclude a possible role for these genes in aggressive prostate cancer as it does for indolent prostate cancer cases. The results also do not identify the selected genes to be possible markers for hidden potential for aggressive growth in what appear to be prostate cancer of low malignancy at first diagnosis but can get converted to an aggressive form of prostate cancer. In addition typical mutation which are characteristic for the tyrosine kinase region of the EGFR gene were also absent from all analyzed prostate cancer cases. Consequently this type of genetic mutation may only occur in later stages or more advanced cancers. In contrast gene PCA3 was shown to be a significant biomarker for the prostate cancer in this research project and this finding may further exclude the selected genes to be good candidates for biomarkers specific for prostate cancer at the first diagnosis.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Zaključeni raziskovalni projekt je omogočil uvedbo analize vzorcev raka prostate za potrebe identifikacije bioloških označevalcev. Izvedba projekta je identificirala izražanje gena PCA3, kot pomembnega biološkega označevalca za rak prostate. Uvedena tehnologija omogoča uporabo meritve izražanja gena PCA3 za rutinsko analizo pri redni diagnostiki in posledično kvalitetnejšo obravnavo bolnikov s to obliko raka. Ker se zaradi staranja prebivalstva pričakuje bistveno povečanje obolevnosti za to boleznijo, pomeni dostop do takšnih naprednih diagnostičnih metod bistven napredek za medicinsko obravnavo v Sloveniji. Specifična narava raka prostate, kjer se maloštevilne agresivne oblike bolezni skrivajo v veliki množici manj agresivnih primerov pomeni, da je identifikacija za bolezen in njen potek pomembnih bioloških označevalcev, bistvenega pomena za boljše obvladovanje bolezni. Čeprav so se vsi ostali v projekt zajeti geni izkazali za neprimerne biološke označevalce, je mogoče pričakovati, da bo nadaljnje odkrivanje bioloških označevalcev s prikazom primera gena PCA3 iz celic sedimenta pomasaženega urina, olajšano. Povdariti velja, da je realizacija projekta omogočila vpeljavo vseh tehnoloških faz potrebnih za uvedbo analize poljubnega biološkega označevalca, ki temelji na analizi izražanja genov. To velja posebej za ekstrakcijo celotne RNA molekule iz vzorcev pomasaženega urina, ki je edini minimalno invazivni vir celic raka prostate. Zaključeni projekt zato predstavlja prispevek v težji k čimbolj moderni obravnavi raka prostate v Sloveniji.

ANG

This research project succeeded in establishing analytical capabilities for the detection of prostate cancer specific biomarkers. Expression analysis of the PCA3 gene showed that this gene has to be an important determinant for prostate cancer. Thus routine analysis of the PCA3 gene expression can be introduced in daily medical care for prostate cancer patients. Because of the aging of the population an increasing incidence of prostate cancer is expected and access to advanced testing procedures may be of paramount importance in order to ensure adequate treatment. A specific property of prostate cancer is that few aggressive cases are present inside a large cohort of mostly indolent cases. Their timely recognition is a desirable goal which is hoped to be achieved with the development of novel disease specific biomarkers. The analysis did not provide evidence for significant involvement of selected genes in prostate cancer pathogenesis apart from the PCA3 gene. However the established analytical protocol offers a way of analyzing and discovering new biomarkers for prostate cancer. It is also important to stress our successful implementation of first voided urine as a source of prostate cancer cells for expression analysis. Therefore this research project represents a contribution to a never ending quest for state of the art management of prostate cancer in Slovenia.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	V celoti
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	in javne uprave					
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer		
1.	Naziv	Univerzitetni klinični center Maribor	
	Naslov	Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	27.288,85	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.	3 objave v revijah z IF	A.01
	2.	predstavitev rezultatov na mednarodni znanstveni konferenci	B.03
	3.	vpeljava in obvladovanje tehnologije dela z RNA	F.17
	4.	vpeljava in obvladovanje tehnologije verižne reakcije s polimerazo v realnem času	F.17
	5.	vpeljava moderne metode za ndiagnostiko raka prostate	F.21
	Komentar	Potrjujemo, da je delo na raziskovalnem projektu L3-2363 Uporaba izražanja izbranih genov kot novih potencialnih označevalcev pri diagnostiki in prognozi raka prostate, nosilec: prof.dr. Nadja Kokalj Vokač, potekalo v skladu s programom.	
	Ocena	Pozitivni učinek rezultatov projekta se kaže v tesnejšem sodelovanju med raziskovalno in pedagoško sfero (sodelujoča organizacija – univerza) ter uporabniško sfero – klinično prakso, ki se že izraža v vsakodnevni bolj poglobljeni obravnavi širše tematike projekta, bolnikov z rakom prostate.	

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Rezultati raziskovalnega projekta so bili predstavljeni na Evropski konferenci za humano genetiko v Nuernbergu 2012. Primerjava analize izražanja gena PCA3 glede na gen PSA pokaže statistično zelo pomembno povečanje pogostnosti tega razmerja pri preiskovancih s potrjeno prvo diagnozo raka prostate v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Test se lahko vključi v rutinsko diagnostiko raka prostate, Omogoča tudi zanesljivo vrednotenje vzorcev pomasažnega urina glede na vsebnost normalnih in maligno spremenjenih celic prostate.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Maribor

Nadja Kokalj Vokač

ŽIG

Kraj in datum: Maribor, 12.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/75

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov

objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

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

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

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

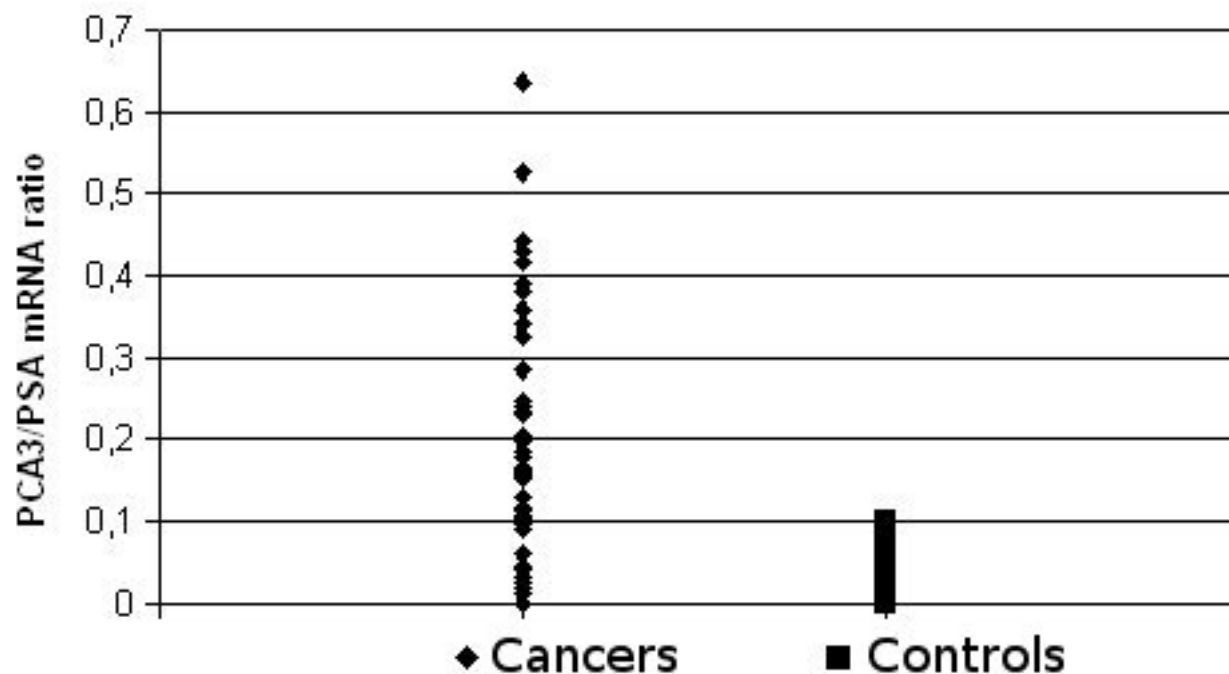
¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

BD-20-CB-CF-D1-2C-59-F7-A5-B7-12-3D-A6-DA-11-86-A9-81-7F-BB

Veda: 3. Medicina
Področje: 3.04 Onkologija



Primerjava razmerij števila kopij mRNA onkogenega PCA3 in kontrolnega gena PSA pri preiskovancih s potrjeno prvo diagnozo raka prostate glede na zdrave kontrolne osebe

Predstavljeno na Evropski konferenci za humano genetiko 2012 Nurnberg
Cobiss ID 4356159