

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/76



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-4135
Naslov projekta	Molekularne osnove endometrioze in raka endometrija-študije metaboloma
Vodja projekta	11699 Tea Lanišnik Rižner
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	7523
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.07 Metabolne in hormonske motnje
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Endometrijoza je ena najpogostejših bolezni, pogostejša je celo od raka in diabetesa. Natančna incidenca ni znana, saj diagnosticiranje poteka invazivno, s kirurško diagnostiko. Ocenjujejo, da se pojavlja pri 10-15 % žensk v rodni dobi in je v 20-40 % vzrok neplodnosti. Obstajajo tri različne oblike endometrioze, ki se razlikujejo po etiologiji in patogenezi: endometrijoza jajčnika, peritonealna in globoko infiltrativna

endometrioza. Etiologija endometrioze je kompleksna in vključuje genetske, imunološke, hormonske dejavnike in dejavnike okolja in posledično motene celične procese in spremenjeno ravnovesje metabolitov. Čeprav so do sedaj proučevali že vrsto različnih bioloških označevalcev, zanesljive neinvazivne diagnostike še niso razvili. **Rak endometrija** je najpogostejši rak ženskih reproduktivnih organov in četrty najpogostejši rak pri ženskah. Incidenca v Sloveniji je višja kot v zahodni Evropi in ZDA. Estrogeni so promotorji karcinogeneze, saj stimulirajo proliferacijo, preko nastanka kinonov in reaktivnih kisikovih spojin pa delujejo tudi kot iniciatorji. V nekaterih ekstrahepatičnih tkivih se z encimi 1. faze metabolizma pretvarjajo v oksidativne metabolite, katehol estrogene. Le-ti se oksidirajo v semikinone in kinone, ki se vežejo na DNA in jo poškodujejo; vzporedno nastajajo reaktivne kisikove spojine, ki poškodujejo DNA in proteine. Te reakcije lahko preprečijo konjugacije kateholov z encimi 2. faze metabolizma. Pri raku dojke so potrdili, da estrogeni delujejo kot iniciatorji in promotorji karcinogeneze, vloga estrogenov pri raku endometrija pa še ni dobro raziskana. V okviru projekta smo preverili hipotezo, da metaboliti predstavljajo potencialne biološke označevalce endometrioze in raka endometrija. **1) Proučili smo del metaboloma plazme in peritonealne tekočine bolnic z endometriozo jajčnikov** v primerjavi s kontrolno skupino. Identificirali smo nove metabolite, potencialne biološke označevalce endometrioze jajčnika, uporabne v diagnostične namene. **2) Proučili smo koncentracije metabolitov v plazmi bolnic z rakom endometrija** v primerjavi s kontrolno skupino, **ter metabolizem estrogenov** na ravni mRNA proteinov, celic in encimske aktivnosti. **Prvi smo** za identifikacijo novih označevalcev endometrioze in raka endometrija **uporabili pristop metabolomike**. Rezultati projekta **prispevajo k razvoju novih neinvazivnih diagnostičnih postopkov, k boljšemu razumevanju obeh boleznih, pa tudi identifikaciji novih tarč** za razvoj zdravil.

ANG

Endometriosis is one of the most common diseases; it is more frequent than cancer or diabetes. Due to invasive surgical diagnosis its exact incidence is not known, but estimates show that 10-15% of women in reproductive age and 35-50% of infertile women are affected. There are three major types of endometriosis that represent different diseases: ovarian, peritoneal and deep infiltrating endometriosis. The etiology of endometriosis is multifactorial and includes complex interactions of genetic, immunological, hormonal and environmental factors with concurrent disturbed cellular processes and changed levels of metabolites. Different biomarkers have been tested, but still no reliable non-invasive diagnosis is available. **Endometrial cancer (EC)** is the most common gynaecological malignancy and the 4th most common cancer in women. Estrogens act as promoters and initiators of carcinogenesis. As promoters they stimulate proliferation via different mechanisms. In some extrahepatic tissues estrogens can act as initiators. In these tissues catechol estrogen metabolites are formed by phase 1 enzymes and are further oxidized to semiquinones and quinones, which form DNA adducts. These reactions also produce reactive oxygen species that damage DNA and proteins. Formation of quinones can be prevented by phase 2 enzymes. In breast cancer estrogens have been shown to act as promoters and initiators, while their role in EC is not clear. With this research project we tested the hypothesis that metabolites serve as biomarkers of endometriosis and EC. **1) We performed targeted metabolome analysis of plasma and peritoneal fluid from patients with ovarian endometriosis** and control group and identified metabolites, potential biological markers for non-invasive diagnosis of ovarian endometriosis. **2) We analyzed metabolites in plasma from patients with EC** and control group; and studied estrogen metabolism at the mRNA, protein, cell and enzymatic activity levels. Our study was **the first** to employ the **metabolomics approach** for identification of diagnostic biomarker of endometriosis and EC. The results contribute to **development of non-invasive diagnostics**, as well as to a **better understanding of pathogenesis** of both diseases and to **identification of novel drug targets**.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

V okviru projekta J3-4135 smo si zastavili dva cilja:

1. Identificirali bomo za endometriozo jajčnika specifične metabolite. Določili bomo spremembe v koncentracijah 162 metabolitov (predvsem lipidov) v krvi in peritonealni tekočini in poiskali razlike v metaboličnih poteh. Želimo identificirati metabolite, ki bi se

lahko uporabili kot biološki označevalci z zadostno občutljivostjo in specifičnostjo za ločevanje med bolnicami z endometriozo jajčnika, zdravimi ženskami in bolnicami z drugimi bolezenskimi stanji. Ti metaboliti bi lahko služili kot osnova za razvoj neinvazivne diagnostične metode.

2. Določili bomo koncentracije metabolitov v rakavem tkivu endometrija, okolnem kontrolnem tkivu in krvi bolnic z rakom endometrija ter proučili metabolizem estrogenov na ravni mRNA, proteinov in encimske aktivnosti. Pričakujemo, da bomo našli razlike v metabolizmu estrogenov na vseh treh ravneh, kakor tudi v razmerju metabolitov med rakom endometrija in kontrolno skupino. Razmerje metabolitov bi lahko uporabljali tudi za neinvazivno diagnostiko ali za napoved prognoze.

Realizacija načrtovanega programa:

V okviru prvega dela projekta smo izvedli **tarčno študijo metaboloma vzorcev plazme** bolnic z endometriozo jajčnika v primerjavi s kontrolno skupino zdravih žensk. Študija je vključevala bolnice z endometriozo jajčnikov in kontrolno skupino. V vzorcih plazme smo analizirali 162 metabolitov, vključujoč glicerofosfolipide, sfingolipide in acilkarnitine. Za ugotavljanje povezave med koncentracijo posameznih metabolitov oziroma razmerjih le-teh smo uporabili »odds ratio«. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljšo kombinacijo metabolitov, ki bi lahko služili kot biološki označevalci. Naši eksperimentalni rezultati so razkrili, da so koncentracije osmih metabolitov statistično značilno povišane pri bolnicah z endometriozo. **Model**, ki je vključeval koncentracijo enega metabolita in razmerje dveh metabolitov in je upošteval vpliv starosti in faktorja telesne teže **je razkril presenetljivo 90 % občutljivost in več kot 80 % specifičnost** te kombinacije bioloških označevalcev. Naši rezultati torej kažejo, da so študije metaboloma nadvse primerne za identifikacijo bioloških označevalcev, saj smo s tarčno študijo metaboloma našli model z veliko občutljivostjo in specifičnostjo s potencialom za diagnostiko endometrioze jajčnika. Zelo obetavne rezultate te študije smo objavili v **vodilni reviji** s področja **Human Reproduction** (I.F. = 4,375) [COBISS.SI-ID [30025945](#)]. V okviru prvega sklopa smo na osnovi rezultatov tarčne študije metaboloma bolnic z endometriozo jajčnikov skupaj s prof. J. Adamskim (Helmholtz Zentrum München) pripravili **patentno prijavo WO 20137178794 A1** [COBISS.SI-ID 29981657].

Proučili smo tudi **metabolom peritonealne tekočine** bolnic z endometriozo jajčnika v primerjavi s kontrolno skupino. V vzorcih peritonealne tekočine smo analizirali 162 metabolitov in določili statistično nižje koncentracije sedmih metabolitov: D,L-karnitina, dveh acilkarnitinov (C8:1 in C4:1-DC/C6), sfingomielina (SM C16:1), dveh dialkilfosfatidil holinov (PCaa C38:4, PCaa C40:5) in acil-alkil fosfatidil holina (PCae C34:3). Analiza 5565 razmerij med koncentracijami metabolitov je razkrila statistično značilne razlike v 47 razmerjih. V nadaljnje analize smo vključili 28 razmerij z najnižjo p vrednostjo. Z logistično regresijo smo pripravili tri različne modele, ki vključujejo koncentracije PCae C36:0 in SM C16:1 v števcu in koncentracije C8:1 v imenovalcu posameznih variabel. Vsi **trije modeli** imajo **dobre diagnostične karakteristike z občutljivostjo in specifičnostjo med 80 in 90 %**. Članek z naslovom "Altered levels of phosphatidylcholines, sphingomyelins and acylcarnitines in peritoneal fluid from ovarian endometriosis patients" je trenutno v končni fazi priprav za oddajo v revijo Mol. Cel. Endocrinol. (I.F. = 4,241).

Izvedli smo tudi dodatne poskuse na ravni tkiva, s katerimi smo posredno preverjali lokalni metabolizem estrogenov ter s tem primernost metabolitov estrogenov kot bioloških označevalcev endometrioze jajčnikov. Prvi smo ugotovili, da je izražanje genov CYP1A1, CYP3A7 in COMT povečano, višja pa je tudi raven membransko vezane oblike proteina COMT. Izražanje genov CYP1B1, CYP3A5, SULT1A1 in NQO1 je bilo nespremenjeno, geni SULT1E1, SULT2B1, UGT2B7, NQO1 in GSTP1 pa so bili manj izraženi v tkivu e endometrioze jajčnikov v primerjavi s kontrolnim tkivom. Naši rezultati torej kažejo, da je v endometriotičnem tkivu moten metabolizem estrogenov I. in II. faze, kar vodi v nastanek prekomernih količin metabolitov estrogenov, to pa se potencialno odraža tudi v povečanih koncentracijah teh metabolitov v plazmi oziroma serumu bolnic z ovarijsko endometriozo (Mol. Cel. Endocrinol. (I.F. = 4,192) [COBISS.SI-ID [30367193](#)]).

V okviru projekta smo načrtovano nacionalno validacijsko študijo nadgradili v **mednarodno validacijsko študijo**, v kateri v vzorcih krvi preiskovane in kontrolne skupine iz Slovenije in Avstrije preverjamo koncentracije predhodno identificiranih metabolitov. Ta študija poteka v sodelovanju s **prof. R. Wenzlom**, direktorjem »Endometriosis Center« na »Medical University Vienna«.

Tarčne študije metaboloma smo nadgradili tudi s **tarčnimi študijami proteoma**, ki v okviru projekta v osnovi niso bile načrtovane. V sodelovanju s **prof. N. Bersingerjem**, z »University of Berne, Endometriosis Centre, Berne«, smo biološke označevalce endometrioze iskali med posameznimi proteini in nabori proteinov. Z metodo ELISA smo izmerili statistično **višje koncentracije proteina glikodelin-A** v serumu in v peritonealni tekočini preiskovane v primerjavi s kontrolno skupino. Določili smo 82,1 % občutljivost in 78,4% specifičnost v serumu in 79,7% občutljivost in 77,5% specifičnost in peritonealni tekočini. Glikodelin-A, sam ali v kombinaciji z drugimi molekulami, tako predstavlja potencialni biološki označevalec endometrioze jajčnikov (**Gynecol. Endocrinol.** [COBISS.SI-ID [30458585](#)]). Biološke označevalce smo iskali tudi s sistematičnim pristopom, ki je vključeval ekspresijsko študijo celotnega genoma in validacijsko študijo z mrežami nizke gostote (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. [COBISS.SI-ID [28170457](#)]). S tem pristopom smo našli 25 diferencialno izraženih genov sekretornih proteinov. V nadaljevanju smo koncentracije dveh izbranih sekretornih proteinov biglikana in fosfolipaze A2 skupina IIA (PLA2G2A) proučili v serumu in peritonealni tekočini preiskovane in kontrolne skupine. Izmerili smo statistično značilno **višje koncentracije proteina biglikan** v peritonealni tekočini bolnic z endometrioza jajčnikov, kar kaže na potencial tega proteina kot biološkega označevalca za semi-invazivno diagnostiko (Gynecol. Endocrinol. [COBISS.SI-ID [31193817](#)]). Koncentracije PLA2G2A v peritonealni tekočini in serumu se med osebami preiskovane in kontrolne skupine niso statistično značilno razlikovale, študije na ravni mRNA in proteinov pa so razkrile povečano izražanje gena PLA2G2A v tkivu endometrioze jajčnikov v primerjavi s kontrolnim endometrijem. Ti rezultati kažejo, da je PLA2G2A vpletena v patofiziologijo bolezni nima pa potenciala kot diagnostični označevalec (Gynecol. Endocrinol. [COBISS.SI-ID [31624409](#)]). Biološke označevalce smo iskali tudi med 15 citokini in ostalimi sekretornimi proteini. Koncentracije tega nabora proteinov smo določali v vzorcih seruma z uporabo Bio-Plex in klasične ELISA metode. Rezultate smo analizirali s kompleksnimi statističnimi pristopi in postavili tri diagnostične modele, ki so kot variable vključevali razmerja med posameznimi proteini in starost. Najboljši diagnostični model za serum je vključeval razmerje med koncentracijama leptina in glikodelina-A in razmerje med koncentracijama fikolina 2 in glikodelina-A. Za peritonealno tekočino je najboljši diagnostični model vključeval razmerje med koncentracijami biglikana in leptina, RANTES in IL-6, fikolina-2 in glikodelina-1 in IL-8 na mg skupnih proteinov v kombinaciji s starostjo. Predlagana modela sta ločila bolnice z endometrioza jajčnikov od oseb kontrolne skupine ne glede na menstrualni cikel z relativno visoko občutljivostjo (72,5 do 84,2 %) in specifičnostjo (78,4 do 91,2 %) in AUC (0,85 do 0,90). Rezultati te študije so bili sprejeti v objavo v revijo J. Mol. Diagnostics (I.F. = 3,955). Študija je potekala v okviru doktorske naloge [COBISS.SI-ID [782967](#)].

V okviru **drugega dela projekta** smo na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana zbrali 120 vzorce krvi in urina dobro okarakterizirane preiskovane in kontrolne skupine bolnic z rakom endometrija in prolapsom maternice. V sodelovanju s prof. Adamskim s »Helmholtz Zentrum Munchen« smo izvedli tarčno študijo metaboloma. Rezultate te tarčne študije, ki je vključevala 162 metabolitov trenutno analiziramo z logistično regresijo. **Biosintezo in metabolizem estrogenov** smo proučili tako v rakavem in okolnem kontrolnem tkivu, ki smo ga zbrali v okviru prejšnjih projektov ARRS, kot v modelnih celičnih linijah raka endometrija Ishikawa in HEC-1A. V tkivu raka endometrija in okolnega kontrolnega endometrija smo določili koncentracije prekurzorjev v biosintezi estradiola in samega estradiola ter tako potrdili, da se estrogeni lahko sintetizirajo lokalno. S študijami izražanja genov na ravni mRNA (qPCR), proteinov (prenos western), tkiva (imunohistokemijsko barvanje) in encimske aktivnosti (študije metabolizma s 3H označenih steroidov) smo v modelnih celičnih linijah (Ishikawa in HEC-1A, kakor tudi v

vzrocih tkiva) ugotovili, da se v rakavem tkivu, v nasprotju z dosedanjim razumevanjem lokalne sinteze, **estrogeni sintetizirajo po sulfatazni poti** iz estron-sulfata s pomočjo encima sulfataza (STS), medtem ko aromatazna pot sinteze ni pomembna (Chem.Biol. Interact., I.F. = 2,982, COBISS ID 31711449). Prekurzor v sintezi estrogenov androstendion se v rakavem tkivu metabolizira v testosteron, estrogena estron in estradiol pa ne nastaneta. V skladu s temi rezultati smo v rakavem tkivu endometrija zaznali nizko raven izražanja gena CYP19A1, ki kodira za aromatazo, ter višje ravni encimov, ki katalizirata pretvorbo estron sulfata v estron (STS) in androstendiona v testosteron (AKR1C3). Rezultati potrjujejo pomembno vlogo encima sulfataza v lokalni sintezi estrogenov in s tem kažejo na pomen inhibitorjev tega encima kot novih zdravilnih učinkovin.

Proučevali smo tudi metabolizma estrogenov prve in druge faze. Študija izražanja genov v parnih vzorcih raka endometrija in okolnega kontrolnega endometrija je razkrila, da je pri raku endometrija ta metabolizem moten. V vzorcih raka endometrija smo našli nižje ravni genskih prepisov CYP1B1 in CYP3A7, višje ravni SULT2B1, UGT2B7, GSTP1; pri prepisu genov: COMT, CYP1A1, CYP3A5, SULT1E1 in SULT2A1 pa ni bilo statistično značilnih razlik. Izražanje CYP1B1 in COMT smo proučili tudi z metodo western in z imunohistokemijskim barvanjem. Prvi smo zaznali višje ravni topne oblike proteina COMT v rakavem endometriju in višje ravni membransko vezane oblike proteina v kontrolnem endometriju (Mol. Cell. Endocrinol. [COBISS.SI-ID 27490009]). V parnih vzorcih rakavega in okolnega endometrija smo preverili prisotnost dveh encimov, glutation S-transferaze pi 1 in NAD(P)H-kinon oksidoreduktaze tipa 1, ki imata pomembno vlogo pri detoksifikaciji metabolitov estrogenov. Imunohistokemijsko barvanje tkivnih rezin je potrdilo, da sta oba encima prisotna v epiteljskih celicah rakavih in okolnih kontrolnih žlez. Kaže pa, da je v okolnem kontrolnem tkivu, ki najverjetneje predstavlja predstopnjo raka endometrija manj encimov, ki ščitijo celice pred toksičnimi učinki estrogen-kinonov. Posledično se to lahko odraža v kopičenju estrogen-kinonov ter v povečanih koncentracijah teh metabolitov v plazmi oziroma serumu bolnic z rakom endometrija. Ta študija je potekala v okviru doktorske in **diplomske naloge** [COBISS.SI-ID 258770688, [3446897](#)], članek je v pripravi. Naše študije torej kažejo, da ja v rakavem tkivu endometrija pospešena sinteza najbolj aktivnega estrogena estradiola, medtem ko je v predrakavem tkivu prevladujoč metabolizem I. in II. faze (pregledni članek v reviji Mol. Cell. Endocrinol. [COBISS.SI-ID 30741465]).

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

1) Identifikacija metabolitov, potencialnih bioloških označevalcev za diagnosticiranje ovarijske endometrioze

Prvi smo biološke označevalce endometrioze iskali s pristopom tarčne metabolomike med naborom 162 lipidnih metabolitov. Identificirali smo metabolite specifične za endometriozo jajčnikov. Postavili smo model, ki loči bolnice od zdravih oseb z veliko specifičnostjo in občutljivostjo in pripravili patentno prijavo (WO 2013717879 A1). Biološke označevalce smo uspešno identificirali tudi s pristopom tarčne proteomike. Rezultate študij bioloških označevalcev smo predstavili v obliki dveh vabljenih predavanj: v okviru »Endometriosis Center, Medical University of Vienna«, [COBISS.SI-ID [30899417](#)] in na »2nd Austrian Biomarker Symposium Early Diagnostics« [COBISS.SI-ID [31374297](#)] ter v obliki plakatov na »16th World Congress of Gynecological Endocrinology« 2014, »10th Meeting of the Slovenian Biochemical Society with International Participations« 2013, »8th CFGBC Symposium«, »15th World Congress of Gynecological Endocrinology« 2012, »European Meeting on Endometriosis« 2012, »International Symposium Molecular Medicine and Biotechnology« 2011 in »9th Meeting of the Slovenian Biochemical Society with International Participations« 2011. Rezultate smo objavili v člankih revijah Human Reproduction, Mol. Cell. Endocrinol., treh člankih v reviji Gynecol. Endo, dveh člankih v reviji Expert Review on Mol. Diagn., članku v reviji J. Steroid Biochem. Mol. Biol. in v Zdravniškem vestniku.

2) Določanje koncentracije metabolitov kot bioloških označevalcev vrste raka endometrija in študija metabolizma estrogenov

Določili smo koncentracije izbranih 162 metabolitov ter izbranih prekurzorjev v sintezi estrogenov in estradiola pri preiskovani skupini bolnic z rakom endometrija in kontrolni skupini. Dodobra smo proučili biosintezo in metabolizem estrogenov in prvi pokazali, da se estrogeni sintetizirajo po sulfatazni poti. Rezultate metabolizma estrogenov pri raku endometrija smo predstavili v obliki predavanj na znanstvenih srečanjih in na tujih univerzah: na »16th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism«, Ploen, Nemčija, 2012 [COBISS.SI-ID 30139865], »Wroclaw Seminar on Nuclear Receptors« 2012 [COBISS.SI-ID30125529], na »University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine« [COBISS.SI-ID 30431449] 2013; na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra 2013 [COBISS.SI-ID30956505], na »Medical University of Vienna, Department of Pathophysiology«, 2014 [COBISS.SI-ID31374041] in na »16th World Congress of Gynecological Endocrinology« 2014 [COBISS.SI-ID31253721] in [COBISS.SI-ID31254489]. Rezultate smo objavili v dveh člankih v reviji Mol. Cell. Endocrinol., dveh člankih v reviji Chemico-Biol. Interact, članeku v reviji Frontiers in Pharmacology in v enem članku v reviji Zdravniški vestnik.

Skupno pa smo v zadnjih štirih letih objavili kar 38 izvirnih znanstvenih člankov in 10 preglednih člankov.

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

V času financiranja projekta J3-4135 se je program raziskovalnega projekta delno modificiral. Zaradi preusmeritve sodelujoče skupine s »Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia« ZDA na raziskovalno področje toksikologije, predvsem na področje biokemijskih označevalcev izpostavljenosti azbestu, določitev koncentracij metabolitov estrogenov v vzorcih krvi ni bila več mogoča. V sodelovanju s »Helmholtz Zentrum Munchen« Nemčija smo tako v zadnjem letu projekta načrtovano študijo 15 metabolitov estrogenov v vzorcih krvi bolnic z rakom endometrija in kontrolnih oseb nadomestili z obsežnejšo študijo tarčnega metaboloma, ki vključuje 162 lipidnih metabolitov.

Zaradi smrti prim. Jasne Šinkovec, odhoda v pokoj doc. dr. Martine Ribič-Pucelj in povečanega obsega tehničnega dela se je delno spremenila kadrovska zasedba projektne skupine v okviru UKC Ljubljana.

6.Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	30025945	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Fosfatidilholini in sfingomielini kot diagnostični označevalci endometrioze jajčnika
		<i>ANG</i>	Discovery of phosphatidylcholines and sphingomyelins as biomarkers for ovarian endometriosis
			Trenutne neinvazivne metode za diagnostiko endometrioze niso dovolj občutljive in specifične. V naši študiji preiskovane in kontrolne skupine smo uporabili pristop tarčne metabolomike. Izbrali smo skupino 40 bolnic z endometriozo jajčnika, ki so jih zdravili z laparoskopsko odstranitvijo ektopičnega tkiva in kontrolno skupino 52 žensk, ki so se odločile za sterilizacijo. V vzorcih plazme smo analizirali 162 metabolitov, vključujoč glicerofosfolipide, sfingolipide in acilkarnitine. Posamezne metabolite smo kvantificirali z ESI-MS/MS metodo. Za ugotavljanje povezave med

	Opis	SLO	<p>koncentracijo posameznih metabolitov oziroma razmerjih le-teh smo uporabili »odds ratio«. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljšo kombinacijo metabolitov, ki bi lahko služili kot biološki označevalci. Naši eksperimentalni rezultati so razkrili, da so koncentracije osmih metabolitov statistično značilno povišane pri bolnicah z endometriozo. Model, ki je vključeval koncentracijo hidroksisfingomielina SMOH C16:1 in razmerje med fosfatidilholinom PCaa C36:2 in eterskim fosfolipidom PCae C34:2 in je upošteval vpliv starosti in faktorja telesne teže je razkril presenetljivo 90 % občutljivost in 84.3 % specifičnost te kombinacije bioloških označevalcev. Naši rezultati torej kažejo, da je endometriosa povezana s povečanimi koncentracijami sfingomielinov in fosfatidilholinov, kar vpliva na lipidne signalne poti in lahko prispeva k zmanjšani apoptozi. Študije metaboloma so torej primerne za identifikacijo bioloških označevalcev, saj smo že z našo prvo tarčno študijo metaboloma našli model z veliko občutljivostjo in specifičnostjo s potencialom za diagnostiko ovarijske endometriose.</p>
		ANG	<p>Background: Current non-invasive diagnostic methods for endometriosis lack sensitivity and specificity. In search for new diagnostic biomarkers for ovarian endometriosis, we used a hypothesis-generating targeted metabolomics approach. Methods: In a case-control study, we collected plasma of study participants and analysed their metabolic profiles. We selected a group of 40 patients with ovarian endometriosis who underwent laparoscopic surgery and a control group of 52 healthy women who underwent sterilization at the University Clinical Centre Ljubljana, Slovenia. Over 140 targeted analytes included glycerophospholipids, sphingolipids and acylcarnitines. The analytes were quantified by electrospray ionization tandem mass spectrometry. For assessing the strength of association between the metabolite or metabolite ratios and the disease, we used crude and adjusted odds ratios. A stepwise logistic regression procedure was used for selecting the best combination of biomarkers. Results: Eight lipid metabolites were identified as endometriosis-associated biomarkers due to elevated levels in patients compared with controls. A model containing hydroxysphingomyelin SMOH C16:1 and the ratio between phosphatidylcholine PCaa C36:2 to etherphospholipid PCae C34:2, adjusted for the effect of age and the BMI, resulted in a sensitivity of 90.0%, a specificity of 84.3% and a ratio of the positive likelihood ratio to the negative likelihood ratio of 48.3. Conclusions: Our results suggest that endometriosis is associated with elevated levels of sphingomyelins and phosphatidylcholines, which might contribute to the suppression of apoptosis and affect lipid-associated signalling pathways. Our findings suggest novel potential routes for therapy by specifically blocking highly up-regulated isoforms of phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine acyltransferase 4.</p>
	Objavljeno v		<p>IRL Press; Human reproduction; 2012; Vol. 27, iss. 10; str. 2955-2965; Impact Factor: 4.670; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.953; A'': 1; A': 1; WoS: SD, WF; Avtorji / Authors: Vouk Katja, Hevir-Kene Neli, Ribič-Pucelj Martina, Haarpainter G., Scherb Hagen, Osredkar Joško, Möller Gabriele, Prehn Cornelia, Lanišnik-Rižner Tea, Adamski Jerzy</p>
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	30367193	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Moteno ravnotežje med prvo in drugo fazo metabolizma estrogenov pri endometriozni jajčnika
		ANG	Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis
			Na ravni izražanja genov smo z metodo PCR v realnem času proučevali oksidativen metabolizem estrogenov v 31 vzorcih ovarijske endometriose in

Opis	SLO	29 vzorcih normalnega endometrija. Preverili smo izražanje genov I. in II. faze metabolizma estrogenov. Proteinske ravni encimov CYP1B1, COMT, NQO1 in GSTP1 smo določali tudi z metodo prenosa western in z imunohistokemijskim barvanjem. V endometriotičnem tkivu smo zaznali, da je izražanje genov CYP1A1, CYP3A7 in COMT povečano, višja pa je tudi raven membransko vezane oblike proteina COMT. Izražanje genov CYP1B1, CYP3A5, SULT1A1 in NQO1 je bilo nespremenjeno, geni SULT1E1, SULT2B1, UGT2B7, NQO1 in GSTP1 pa so bili manj izraženi v tkivu ovarijske endometrioze v primerjavi s kontrolnim tkivom. V endometriotičnem tkivu smo zaznali tri oblike proteina NQO1, med temi je oblika NQO1c prisotna le v bolezenskem tkivu ne pa v kontrolnem endometriju. NQO1c tako predstavlja potencialni biološki označevalec endometrioze jajčnika. Naši rezultati torej kažejo, da je v endometriotičnem tkivu moten metabolizem estrogenov I. in II. faze, kar vodi v nastanek prekomernih količin metabolitov estrogenov, to pa se potencialno odraža tudi v povečanih koncentracijah teh metabolitov v plazmi oziroma serumu bolnic z ovarijsko endometriozo.	
	ANG	Oxidative metabolism of estrogens was studied in 31 ovarian endometriosis and 29 normal endometrium samples, by qPCR. Expression was monitored for genes encoding five estrogen hydroxylating, five hydroxy (OH)-estrogen conjugating, and three estrogen quinone detoxifying enzymes. CYP1B1, COMT, NQO1, and GSTP1 protein levels were determined using Western blotting and immunohistochemistry staining. Increased expression of CYP1A1, CYP3A7 and COMT, and higher levels of MB-COMT were seen in endometriosis, as compared to normal endometrium. Expression of CYP1B1, CYP3A5, SULT1A1 and NQO2 was unchanged, with comparable CYP1B1 protein levels. Expression of SULT1E1, SULT2B1, UGT2B7, NQO1, and GSTP1 was decreased. Three NQO1 isoforms were detected; NQO1c appears to be endometriosis-specific. Our data indicate a disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in endometriosis, potentially leading to excessive OH-estrogen and altered ROS formation, and stimulation of proliferation of ectopic endometrium. This is the first report on disturbed expression of estrogen oxidative metabolism genes in ovarian endometriosis	
	Objavljeno v	North-Holland; Molecular and cellular endocrinology; 2013; Vol. 367, iss. 1/2; str. 74-84; Impact Factor: 4.241; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; A': 1; WoS: DR, IA; Avtorji / Authors: Hevir-Kene Neli, Ribič-Pucelj Martina, Lanišnik-Rižner Tea	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	27490009	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Moteno izražanje genov metabolizma estrogenov I in II faze pri raku endometrija	
	ANG	Disturbed expression of phases I and II estrogen-metabolizing enzymes in endometrial cancer	
Opis	SLO	V tem članku smo pokazali, da je pri raku endometrija moten tudi metabolizem estrogenov I in II faze. V vzorcih raka endometrija smo našli nižje ravni genskih prepisov CYP1B1 in CYP3A7, višje ravni SULT2B1, UGT2B7, GSTP1; pri prepisu genov: COMT. CYP1A1, CYP3A5, SULT1E1 in SULT2A1 pa ni bilo statistično značilnih razlik. Izražanje CYP1B1 in COMT smo proučili tudi na ravni proteinov in celic z metodo western in z imunohistokemijskim barvanjem. Prvi smo zaznali višje ravni topne oblike proteina COMT v rakavem endometriju in višje ravni membransko vezane oblike proteina v kontrolnem endometriju.	
		Expression levels of genes encoding phases I and II estrogen-metabolizing enzymes: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP3A5, CYP3A7, SULT1A1, SULT1E1, SULT2B1, COMT, UGT2B7, and GSTP1 were studied by real-time PCR in 38	

		<p>samples of cancerous and adjacent control endometrium. We found significantly lower levels of CYP1B1 and CYP3A7, higher levels of SULT2B1, UGT2B7 and GSTP1, and no differences in expression of COMT, CYP1A1, CYP3A5, SULT1E1 and SULT2A1 in the endometrial cancers. The CYP1B1 and COMT proteins were also examined by Western blotting and immunohistochemical staining, supporting the real-time PCR analysis. Lower levels of CYP1B1 detected in cancerous endometrium suggest its important role in control, precancerous tissue. Additionally, we showed for the first time higher protein levels of soluble COMT in cancerous endometrium, and higher levels of membrane-bound COMT in control, precancerous endometrium. The importance of the changed ratio between soluble and membrane-bound COMT still needs to be evaluated in further studies.</p>
	Objavljeno v	North-Holland; Molecular and cellular endocrinology; 2011; Vol. 331, issue 1; str. 158-167; Impact Factor: 4.192; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.294; WoS: DR, IA; Avtorji / Authors: Hevir-Kene Neli, Šinkovec Jasna, Lanišnik-Rižner Tea
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	30741465 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Biosinteza, metabolizem prve in druge faze in delovanje estrogenov pri raku endometrija</p> <p><i>ANG</i> Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu. Na osnovi histopatologije, klinične slike in epidemiologije rak endometrija v glavnem razdelimo v dve skupini: bolj pogosto obliko raka endometrija tipa 1, ki je povezana z izpostavljenostjo estrogenom in manj pogosto obliko tipa 2, ki je običajno ne povezujemo s prekomernim delovanjem estrogenov. V okviru članka smo pri raku endometrija pregledali študije o izražanju genov biosinteze, metabolizma faze I in II in genov, ki kodirajo za receptorje za estrogene, na ravni mRNA, proteinov in encimske aktivnosti. Komentirali smo potencialno vlogo spremenjenega izražanja teh genov v rakavem v primerjavi s kontrolnim tkivom v povezavi s kancerogenezo. Na osnovi objavljenih študij smo predlagali model metabolizma in delovanja estrogenov v pred-rakavem in rakavem tkivu endometrija, v katerem smo poudarili vlogo estrogenov pri razvoju napredovane oblike raka endometrija.</p> <p><i>ANG</i> Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in the developed World. Based on their histopathology, clinical manifestation, and epidemiology, the majority of endometrial cancer cases can be divided into two groups: the more prevalent type 1 which is associated with unopposed estrogen exposure; and the less common type 2, which is usually not associated with hyper-estrogenic factors. This manuscript overviews the published data on the expression of genes encoding the estrogen biosynthetic enzymes, the phase I and phase II estrogen metabolic enzymes, and the estrogen receptors in endometrial cancer, at the mRNA, protein and enzyme activity levels. The potential role of altered expression of these enzymes and receptors in cancerous versus control endometrial tissue, and the implication of estrogens in tumor initiation and promotion, are discussed. Finally, based on the published data, a model of estrogen metabolism and actions is proposed for pre-cancerous and cancerous endometrial tissue, and the role of the estrogens in the progression of endometrial cancer from endometrial hyperplasia is suggested.</p>
	Objavljeno v	North-Holland; Molecular and cellular endocrinology; 2013; Vol. 381, iss. 1/2; str. 124-139; Impact Factor: 4.241; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.331; A': 1; WoS: DR, IA; Avtorji / Authors:

		Lanišnik-Rižner Tea	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	28170457	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Novi z estrogeni povezani geni in potencialni biološki označevalci ovarijske endometrioze odkriti s pristopom diferencialne analize izražanja
		ANG	Novel estrogen-related genes and potential biomarkers of ovarian endometriosis identified by differential expression analysis
	Opis	SLO	Z namenom identifikacije novih bioloških označevalcev endometrioze smo izbrali 152 genov iz baze podatkov GeneLogic, ki vključuje rezultate ekspresijskih študij celotnega genoma pri ovarijski endometriozii, dodali pa smo tudi 20 genov povezanih z metabolizmom in delovanjem estrogenov. Z analizo z mrežami nizke gostote smo preverili izražanje izbranih 172 genov v 11 vzorcih ovarijske endometrioze in 9 vzorcih kontrolnega endometrija. PCA analiza je razkrila jasno ločitev ekspresijskih podatkov v skupino bolnic z endometriozo in zdravih oseb. Med 179 geni je bilo 78 genov diferencialno izraženih. Na osnovi "Ingenuity" analize smo gene razvrstili v skupine glede na njihovo biološko vlogo. Analize so razkrile, da je 32 diferencialno izraženih genov povezanih z estrogeni, od teh jih 23 prej niso povezovali z endometriozo. Funkcionalna analiza je razkrila, da je 25 oz. 22 genov povezanih z biološkim terminom "sekretorni" in "ekstracelularni". Diferenčno izražanje 4 od 5 izbranih genov povezanih z metabolizmom in delovanjem estrogenov (ESR1, ESR2, PGR in BGN) smo potrdili tudi z imunohistokemijo. Naša študija je tako razkrila diferencialno izražanje genov, ki kodirajo za potencialne biološke označevalce ali tarče za razvoj zdravil, pa prej niso bili povezani z endometriozo.
		ANG	In the search for novel biomarkers of endometriosis, we selected 152 genes from the GeneLogic database based on results of genome-wide expression analysis of ovarian endometriosis, plus 20 genes related to estrogen metabolism and action. We then performed low-density array analysis of these 172 genes on 11 ovarian endometriosis samples and 9 control endometrium samples. Principal component analysis of the gene expression levels showed clear separation between the endometriosis and control groups. We identified 78 genes as differentially expressed. Based on Ingenuity pathway analysis, these differentially expressed genes were arranged into groups according to biological function. These analyses revealed that 32 differentially expressed genes are estrogen related, 23 of which have not been reported previously in connection with endometriosis. Functional annotation showed that 25 and 22 genes are associated with the biological terms "secreted" and "extracellular region", respectively. Differential expression of 4 out of 5 genes related to estrogen metabolism and action (ESR1, ESR2, PGR and BGN) was also confirmed by immunohistochemistry. Our study thus reveals differential expression of several genes that have not previously been associated with endometriosis and that encode potential novel biomarkers and drug targets.
	Objavljeno v	Pergamon Press; Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 2011; Vol. 125, issue 3/5; str. 231-242; Impact Factor: 3.053; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.294; WoS: CQ, IA; Avtorji / Authors: Vouk Katja, Šmuc Tina, Guggenberger Christina, Ribič-Pucelj Martina, Šinkovec Jasna, Lanišnik-Rižner Tea	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomski dosežek

1.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Gostujoči urednik posebne izdaje revije »The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology« in »Chemico Biological Interactions«
		ANG	Guest Editor of Special Issue of »The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology« and »Chemico Biological Interactions«
	Opis	SLO	Vodja projekta je bila vabljen gostujoča urednica posebnih izdaj revij: The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2012, vol. 129, z naslovom »Steroids and microorganisms« (COBISS.SI-ID 29395673) in Chemico Biological Interactions, 2013, vol. 202, 1-3, z naslovom »Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16« (COBISS.SI-ID 30520281).
		ANG	P.I. of the project was a Guest Editor of the special issues of the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2012, Vol. 129, entitled »Steroids and microorganisms« (COBISS.SI-ID 29395673) and a Guest Editor of a Special Issue of Chemico Biological Interactions 2013, Vol. 202, 1-3, entitled »Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism 16« (COBISS.SI-ID 30520281).
	Šifra	C.03	Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)
	Objavljeno v		(COBISS.SI-ID 29395673),(COBISS.SI-ID 30520281)
	Tipologija	1.20	Predgovor, spremna beseda
2.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Članstvo v znanstvenem odboru svetovnega kongresa "Congress on Steroid Research" Chicago, ZDA, 10. -13. marec, 2013 in "17th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism", Poconos, ZDA, 8.-13. Julij 2014.
		ANG	Member of the Program Organizing Committee of the Congress on Steroid Research, Chicago USA, March 10-13, 2013 and Member of the Organizing Committee of the 17th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, Poconos, USA, July 8-13, 2014.
	Opis	SLO	V letu 2013 je bila vodja projekta članica Znanstvenega odbora svetovnega znanstvenega srečanja "Congress on Steroid Research", ki je potekal od 10. do 12. marca v Chicagu, ZDA. Vodja predlagenega projekta je na tem kongresu vodila sekcijo 3. "Reproduction and Menopause". (http://www.steroidresearchcongress.com/conference-committee.html) V letu 2014 je bila vodja projekta tudi članica Organizacijskega odbora mednarodnega znanstvenega srečanja "17th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism", ki je potekal od 8.-13. julija v Pocono Mountains, ZDA.
		ANG	The P.I. of the project was a member of the Program Organizing Committee of the Congress on Steroid Research, which took place between March 10 and 12, 2013 in Chicago USA She was also chair of the session #3 Reproduction and Menopause. (http://www.steroidresearchcongress.com/conference-committee.html). The P.I. of the project was a member of the Organizing Committee of the 17th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism, which took place between July 8 and 13 in Pocono Mountains, USA.
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		http://www.steroidresearchcongress.com/conference-committee.html
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
3.	COBISS ID	29981657	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Prijava svetovnega patenta: Nova metoda za diagnostiko endometrioz

	ANG	World Patent Application: A novel method for the diagnosis of endometriosis
Opis	SLO	V okviru patenta WO 20137178794 A1 je predstavljen nov pristop neinvazivne diagnostike endometrioze jajčnikov z določanjem metabolitov v krvi bolnic. S tandemsko masno spektrometrijo smo našli 8 metabolitov značilnih za bolnice in 81 značilno spremenjenih razmerij med posameznimi metaboliti. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljšo kombinacijo biomarkerjev in razvili diagnostični algoritem. Gre za skupen patent Univerze v Ljubljani in Helmholtz Zentrum Munchen.
	ANG	The patent WO 20137178794 A1 presents a new approach in noninvasive diagnostics of ovarian endometriosis by determining metabolites in blood of patients. The analytes were quantified by electrospray ionization tandem mass spectrometry and eight lipid metabolites and 81 ratios between individual metabolites were identified as endometriosis-associated biomarkers. A stepwise logistic regression procedure was used for selecting the best combination of biomarkers and for development of diagnostic algorithm. Inventors of this patent are from University of Ljubljana and Helmholtz Zentrum Munich.
Šifra	F.32	Mednarodni patent
Objavljeno v	Europäisches Patentamt; 2013; 1 listina; Avtorji / Authors: Vouk Katja, Lanišnik-Rižner Tea, Adamsky Jerzy, Prehn Cornelia, Ribič-Pucelj Martina	
Tipologija	2.23 Patentna prijava	
4.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Vodja projekta je bila vabljen predavateljica na vrsti mednarodnih znanstvenih srečanj in na tujih univerzah
	ANG	P.I. of the project was invited speaker at different international scientific meetings and at foreign universities:
Opis	SLO	1) »Grants4Targets Lecture, From Targets to Novel Drugs«, Bayer Health Care, Berlin, Nemčija 2010, 178HSDs in endometriosis . [COBISS.SI-ID 26705113]; 2) »15th World Congress on Advances in Oncology«, Loutraki, Grčija, 2010, Estrogen-metabolizing enzymes in breast cancer cell lines [COBISS.SI-ID 27493337]; 3) »Symposium Molecular Medicine and Biotechnology«, Ljubljana, Slovenija 2012, Roles of steroid hormones in hormone dependent diseases [COBISS.SI-ID 29998297]; 4) »16th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism«, Ploen, Nemčija, 2012, Domination of 17-ketosteroid reductase activity over aromatase activity in endometrial cancer [COBISS.SI-ID 30139865]; 5) »Wroclaw Seminar on Nuclear Receptors« Wroclaw, Poljska, 2012, Estrogen receptors in endometrial cancer and endometriosis [COBISS.SI-ID 30125529]; 6) »Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania«, Philidelphia, ZDA, 2013, Estrogen metabolism and endometrial cancer (COBISS.SI-ID 30431449); 7) »Medical University of Vienna, Endometriosis Center«, Vienna, Avstria, 2013, Noninvasive biomarkers of endometriosis : myth or reality (COBISS.SI-ID 30899417); 8) »Department of Gynecology, University Clinical Centre« Ljubljana, 2013, Estrogens and endometrial cancer (COBISS.SI-ID 30956505); 9) »Medical University of Vienna, Department of Pathophysiology« Vienna, Avstria, 2014, Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism and estrogen action in endometrial cancer [COBISS.SI-ID 31374041], 10) »2nd Austrian Biomarker Symposium«, Vienna, Avstria 2014,

		Metabolites as diagnostic biomarkers of ovarian endometriosis [COBISS.SI-ID31374297]
	ANG	<p>1) »Grants4Targets Lecture, From Targets to Novel Drugs«, Bayer Health Care, Berlin, Germany 2010, 17βHSDs in endometriosis . [COBISS.SI-ID 26705113];</p> <p>2) »15th World Congress on Advances in Oncology«, Loutraki, Greece, 2010, Estrogen-metabolizing enzymes in breast cancer cell lines [COBISS.SI-ID 27493337];</p> <p>3) »Symposium Molecular Medicine and Biotechnology«, Ljubljana, Slovenia 2012, Roles of steroid hormones in hormone dependent diseases [COBISS.SI-ID 29998297];</p> <p>4) »16th International Meeting on Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism«, Ploen, Germany, 2012, Domination of 17-ketosteroid reductase activity over aromatase activity in endometrial cancer [COBISS.SI-ID 30139865];</p> <p>5) »Wroclaw Seminar on Nuclear Receptors« Wroclaw Poland, 2012, Estrogen receptors in endometrial cancer and endometriosis [COBISS.SI-ID30125529];</p> <p>6) »Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania«, Philadelphia, USA, 2013, Estrogen metabolism and endometrial cancer (COBISS.SI-ID 30431449);</p> <p>7) »Medical University of Vienna, Endometriosis Center«, Vienna, Austria, 2013, Noninvasive biomarkers of endometriosis : myth or reality (COBISS.SI-ID 30899417);</p> <p>8) »Department of Gynecology, University Clinical Centre« Ljubljana, 2013, Estrogens and endometrial cancer (COBISS.SI-ID 30956505);</p> <p>9) »Medical University of Vienna, Department of Pathophysiology«, Vienna, Austria 2014, Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism and estrogen action in endometrial cancer [COBISS.SI-ID31374041],</p> <p>10) »2nd Austrian Biomarker Symposium«, Vienna, Austria 2014, Metabolites as diagnostic biomarkers of ovarian endometriosis [COBISS.SI-ID31374297]</p>
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v	[COBISS.SI-ID 26705113], [COBISS.SI-ID 27493337],...
	Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeno predavanje)
5.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<p>SLO Vodja projekta je bila mentorica in somentorica pri doktorskih disertacijah in diplomskih nalogah</p> <p>ANG P.I. of the project was supervisor and co-supervisor to Ph.D. students and undergraduate students</p>
	Opis	<p>SLO Vodja projekta je bila mentorica in somentorica pri šestih doktorskih nalogah: KOCBEK Vida. Preučevanje možnih bioloških označevalcev pri ovarijski endometriozni, 2013. [COBISS.SI-ID 782967] BERANIČ Nataša. Študije metabolizma progesterona, vloge aldo-keto reduktaz in progestinov pri endometriozni, 2013 [COBISS.SI-ID 266472448] HEVIR-KENE Neli. Študije metabolizma estrogenov in progesterona pri raku endometrija in ovarijski endometriozni, 2011 [COBISS.SI-ID 258770688] BROŽIČ Petra. Priprava rekombinantnih človeških hidroksisteroid-dehidrogenaz in študije njihovih inhibitorjev, 2010 [COBISS.SI-ID 251130880] STARČEVIĆ Štefan. Načrtovanje, sinteza in vrednotenje novih nesteroidnih inhibitorjev 17β-hidroksisteroid-dehidrogenaze tipa 1, 2011 [COBISS.SI-ID 3030385]</p>

		BRUNSKOLE ŠVEGELJ Mojca. Povezava med strukturo in delovanjem kratkoverižnih dehidrogenaz/reduktaz in njihovih inhibitorje, 2011 [COBISS.SI-ID 256628736] Bila je tudi somentorica pri sedmih diplomskih delih.
	ANG	P.I. was supervisor or co-supervisor to six Ph.D. students: KOCBEK Vida. Study of potential biomarkers in ovarian endometriosis : 2013. [COBISS.SI-ID 782967] BERANIČ Nataša. Study of progesterone metabolism, role of aldo-keto reductases and progestins in endometriosis : 2013 [COBISS.SI-ID 266472448] HEVIR-KENE Neli. Studies on estrogen and progesterone metabolism in endometrial cancer and ovarian endometriosis : 2011 [COBISS.SI-ID 258770688] BROŽIČ Petra. Preparation of recombinant human hydroxysteroid dehydrogenases and study of their inhibitors : 2010 [COBISS.SI-ID 251130880] STARČEVIČ Štefan. Design, synthesis and evaluation of new nonsteroidal inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 : 2011 [COBISS.SI-ID 3030385] BRUNSKOLE ŠVEGELJ Mojca. Structure/function relationship of short-chain dehydrogenases/reductases and their inhibitors : 2011 [COBISS.SI-ID 256628736] P.I. was also co-supervisor to seven undergraduate students.
Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v	[COBISS.SI-ID 782967] , [COBISS.SI-ID 266472448], [COBISS.SI-ID 258770688], ...	
Tipologija	2.08	Doktorska disertacija

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine^Z

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine^B

9.1. Pomen za razvoj znanosti^B

SLO

Endometrioza je kompleksna bolezen, zato patogeneza te bolezni še vedno ni povsem razjasnjena. Trenutno diagnosticiranje endometrioze poteka le invazivno z laparoskopijo, kar kaže na velik pomen proučevanja molekularnih označevalcev primernih za neinvazivno diagnostiko. Nabor metabolitov, ki smo jih identificirali v okviru projekta in združili v patentni prijavi, predstavlja osnovo za razvoj nove neinvazivne diagnostične metode. Naša tarčna študija metaboloma predstavlja nov pristop, saj med lipidi, ki so vpleteni v vrsto celičnih procesov, potencialnih označevalcev endometrioze do sedaj še niso iskali. Prvi v svetovnem merilu smo tako pokazali, da lipidni metaboliti predstavljajo nove biološke označevalce endometrioze. S proučevanjem metaboloma smo pripomogli tudi k razjasnitvi patogeneze endometrioze, k boljšemu razumevanju vloge lipidnih signalnih molekul in k identifikaciji novih tarč za razvoj zdravilnih učinkovin. Čeprav rak endometrija uvrščamo med od estrogenov odvisne bolezni, pa vloga estrogenov pri razvoju raka endometrija še ni bila povsem jasna. V okviru projekta smo razjasnili biosintezo in metabolizem estrogenov in prvi pokazali, da se estrogeni v tkivu raka endometrija sintetizirajo po sulfatazni poti. Pristop tarčne metabolomike smo uspešno uporabili tudi za identifikacijo diagnostičnih označevalcev raka endometrija. Naše študije tako prispevajo k razumevanju vloge estrogenov in lipidnih metabolitov pri razvoju te vrste raka, pa tudi k identifikaciji novih tarč za razvoj zdravilnih učinkovin ter diagnostičnih in prognostičnih označevalcev raka endometrija.

ANG

Many theories have been proposed, but no single theory can explain all aspects of endometriosis thus the exact pathogenesis still remains elusive. At present endometriosis can only be unequivocally diagnosed invasively, using laparoscopy. There is thus an urgent need for discovery of biomarkers for non-invasive diagnosis. The identified panel of metabolites comprised in our patent application represents foundation for development of novel non-invasive diagnostic method. Our metabolomics study represents a novel approach that has not yet been explored in the search for biomarkers of endometriosis. So far lipids, which regulate different cellular processes, have not been studied as potential biomarkers of endometriosis. We were thus the first to show that lipid metabolites have potential as biomarkers for diagnosis of endometriosis. The metabolomics approach contributed also to a better understanding of lipid signalling and pathophysiology of endometriosis in general as well as to identification of novel drug targets. Although endometrial cancer is considered an estrogen dependent disease, the role of estrogens in development of endometrial cancer has not been elucidated in detail. With this project we clarified biosynthesis and metabolism of estrogens in endometrial cancer and we were the first to show that in cancerous tissue estrogens can be formed mainly via the sulfatase pathway. We successfully employed metabolomics approach also for identification of diagnostic biomarkers of endometrial cancer. Our results thus contribute to a detailed understanding of the role of estrogens and lipid metabolites in this type of cancer, to identification of diagnostic and prognostic markers and novel drug targets.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Slovenija spada med evropske države z najnižjo rodnostjo, zato je diagnosticiranje in zdravljenje endometrioze, ki je v 40-50 % povezana z neplodnostjo, zelo velikega pomena za našo državo. Tudi pojavnost raka endometrija je v Sloveniji zelo visoka, kar kaže na velik pomen diagnosticiranja in zdravljenja te oblike raka. V okviru raziskovalnega projekta smo identificirali nove biološke označevalce endometrioze, ki bodo omogočili razvoj novih diagnostičnih metod, pripomogli pa smo tudi k boljšemu razumevanju obeh boleznih in k identifikaciji novih tarč za razvoj zdravilnih učinkovin. Rezultate raziskovalnega projekta smo objavili revijah z visokimi faktorji vpliva, pripravili pa smo tudi patentno prijavo. S predstavitvijo rezultatov na vrsti mednarodnih znanstvenih srečanj in na tujih univerzah smo prispevali k promociji Slovenije in slovenske znanosti. Raziskovalni projekt je slovenskim raziskovalcem omogočil obisk uveljavljenih raziskovalnih skupin in inštitucij, kot sta »Helmholtz Zentrum Munchen«, Nemčija in »University of Berne« Švica in s tem prenos najnovejšega znanja metaboloskih in proteoskih pristopov identifikacije bioloških označevalcev v Slovenijo. Projekt je vplival tudi na raven raziskovalnega dela in poučevanja na Medicinski fakulteti, Univerze v Ljubljani, kjer je ta projekt potekal. V okviru projekta se je usposabljal več dodiplomskih in podiplomskih študentov, ki so svoje znanje in bogate eksperimentalne izkušnje že prenesli v slovensko farmacevtsko industrijo, kjer so trenutno zaposleni. Rezultati tega projekta so pripomogli tudi k uveljavitvi obeh raziskovalnih organizacij, Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in Univerzitetnega Kliničnega centra Ljubljana, kar se že kaže v sodelovanju obeh inštitucij pri mednarodni validacijski študiji bioloških označevalcev.

ANG

Slovenia has one of the lowest birth rates in Europe; therefore diagnosis and treatment of endometriosis, which is diagnosed in 40-50% of infertile patients, is of great relevance for our country. Also incidence of endometrial cancer in Slovenia is very high which supports importance of efficient diagnosis and treatment of this type of cancer. In the framework of the research project novel biomarkers of endometriosis were identified providing a foundation for development of diagnostic assays and also contributing to a better understanding of both gynaecological diseases and to identification of novel drug targets. The results of the project were published in high impact factor journals and led to international patent application. Our findings were presented at several international scientific conferences and at foreign universities, thus contributing to international affirmation and promotion of Slovenia and Slovenian science. The research project enabled research visits to the collaborating institutions, the Helmholtz Zentrum München, Germany and the University of Berne, Switzerland and transfer of the cutting-edge knowledge in biomarker identification to Slovenia. The research project enhanced the quality of research work as well as the quality of teaching at the Faculty of Medicine of the University of Ljubljana. In the framework of this project several

undergraduate students and Ph.D. students have been trained and their knowledge and expertise have already been successfully transferred to Slovenian Industry, where they are currently employed. The good results stemming from this project contributed to competitiveness of the collaborating institutions, the Faculty of Medicine and the Medical Center Ljubljana as indicated by involvement of both institutions in recent multinational validation study of biomarkers.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

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

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

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

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
	Varovanje okolja in trajnostni					

G.06.	razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv		
	Naslov		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
		1.	
		2.	
		3.	
		4.	
		5.	
	Komentar		
	Ocena		

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

--

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Prijava svetovnega patenta: Nova metoda za diagnostiko endometriozе
 Predstavili smo nov pristop neinvazivne diagnostike endometriozе. Ta bolezen se pojavlja pri 10 % vseh žensk v rodni dobi in kar 176 milijonih žensk po vsem svetu. Trenutno diagnosticiranje endometriozе poteka invazivno z laparoskopijo, kar kaže na velik pomen razvoja neinvazivnih diagnostičnih metod. Prvi v svetu smo diagnostične označevalce endometriozе iskali s pristopom metabolomike. V vzorcih plazme bolnic in kontrol smo analizirali 163 metabolitov. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljše kombinacije metabolitov in razvili več diagnostičnih algoritmov. Model, ki je vključeval koncentracijo SMOH C16:1 in razmerje PCaa

C36:2 / PCae C34:2 in je upošteval vpliv starosti in faktorja telesne mase, je razkril zelo dobre diagnostične lastnosti: kar 90 % občutljivost in 84,3 % specifičnost. Gre za skupen patent Univerze v Ljubljani in Helmholtz Zentrum München.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Tea Lanišnik Rižner

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

12.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/76

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

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

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

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

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

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

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a

97-7A-4D-01-7A-B1-36-F2-14-04-B5-E0-5A-8A-EA-F0-07-02-FE-D8

Priloga 1

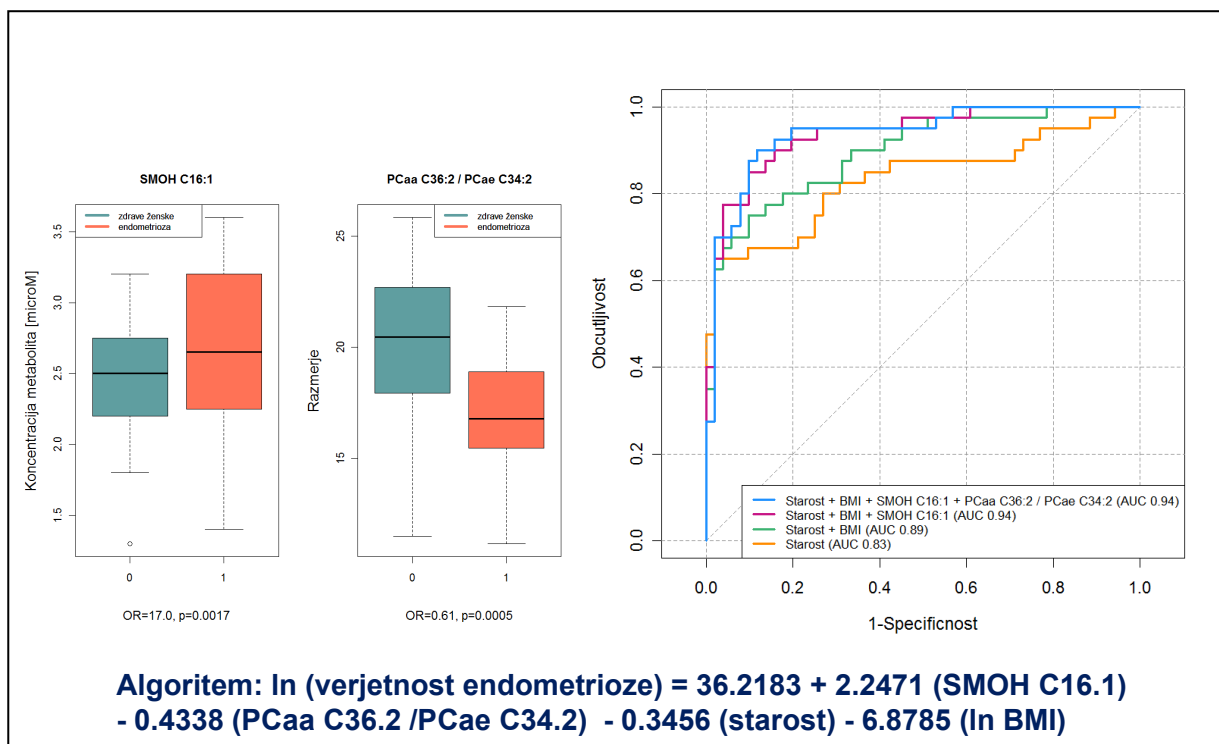
MEDICINA

3.07 Metabolne in hormonske motnje

Dosežek: Nova metoda za diagnostiko endometrioze

Vir: patentna prijava WO 20137178794 A1, objavljena 5. 12. 2013

Izumitelji: Vouk Katja, Lanišnik Rižner Tea, Ribič Pucelj Martina, Prehn Cornelia, Adamski Jerzy



V patentni prijavi je predstavljen nov pristop neinvazivne diagnostike endometrioze z določanjem koncentracije metabolitov v krvi bolnic. Endometrijoza je zelo pogosta ginekološka bolezen. Ocenjujejo, da se ta bolezen pojavlja pri 10 % vseh žensk v rodni dobi in kar 176 milijonih žensk po vsem svetu. Trenutno diagnosticiranje endometrijoze poteka invazivno z laparoskopijo, kar kaže na velik pomen razvoja neinvazivnih diagnostičnih metod.

Prvi v svetu smo diagnostične označevalce endometrijoze iskali s pristopom metabolomike. V vzorcih plazme bolnic in kontrol smo analizirali 163 metabolitov. S postopno logistično regresijo smo izbrali najboljše kombinacije metabolitov in razvili več diagnostičnih algoritmov. Model, ki je vključeval koncentracijo SMOH C16:1 in razmerje Pcaa C36:2 / PCae C34:2 in je upošteval vpliv starosti in faktorja telesne mase, je razkril zelo dobre diagnostične lastnosti - kar 90 % občutljivost in 84,3 % specifičnost. Gre za skupen patent Univerze v Ljubljani in Helmholtz Zentrum München.