

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/990

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0083
Naslov programa	Odnosi parazitskega obstajanja
Vodja programa	10331 Tatjana Avšič-Županc
Obseg raziskovalnih ur	51.000
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

BAKTERIOLOŠKI SKLOP:

V letih 2004 do 2008 smo preučevali odpornost bakterij proti antibiotikom. Delež proti meticilinu odpornih *Staphylococcus aureus* (MRSA) iz krvi in likvorja, zbranih v okviru Evropskega projekta EARSS se je zmanjšal z 12 % l. 2004 na 7 % l. 2006, pri *Streptococcus pneumoniae* pa se je delež izolatov z visoko stopnjo odpornosti proti penicilinu v istem obdobju zvečal z 2 % na 5 %, delež izolatov odpornih proti makrolidom pa z 11 % na 13 %. Spremljali smo tudi odpornost izolatov iz dihal in ugotovili, da kljub zmanjšani porabi makrolidov v šestletnem obdobju odpornost ni padla. Podatke o občutljivosti bakterij in serotipih iz rodu *Salmonella*, vrstah iz rodu *Campylobacter* in VTEC sevih *E. coli* smo prispevali v Evropsko mrežo Enter-Net. Odpornost bakterije *Neisseria gonorrhoeae* se povečuje, podatke prispevamo v Evropsko mrežo ESSTI. Leta 2002 je bilo odpornih 22,5 %, leta 2004 pa že 42 % izolatov. Preverili smo genetske značilnosti in ugotovili genetsko heterogenost odpornih sevov. Vsi so imeli točkovne mutacije na genu *gyrA* (na kodonu Ser-91 in kodonu Asp-95) ali na genu *parC* (na kodonu Asp-86 in kodonu Leu-131). Ker se tudi pri glivah pojavlja odpornost proti antimikotikom, smo jo spremljali pri glivah kvasovkah iz nadzornih kužnin bolnikov Kliničnega oddelka za hematologijo Kliničnega centra. Med uropatogenimi sevi *Escherichia coli* smo ugotovili nizko prevalenco tvorbe kolicina K in pColK-K235 plazmida, ki ga kodira. Kolicin K bi prišel pri sevih, ki ga ne tvorijo, v poštev za zdravljenje urinarnih okužb. Plazmid smo tudi sekvenirali-nukleotidne sekvence so deponirane in dostopne v genski banki. Ugotovili smo, da je bilo 68 % uropatogenih sevov občutljivih za dodan kolicin K, 32 % pa odpornih, kar je verjetno odvisno od števila in dostopnosti kolicinskih receptorjev. Prvi smo ugotovili in objavili, inhibitorne koncentracije (od 0,1 do 100 µg/ml) kolicina K za občutljive uropatogene seve. Ugotovili smo, da pri bolnikih s febrilno nevtropenijo zaradi hematoloških obolenj izolacija koagulaza negativnih stafilokokov iz več hemokultur in iz katetra v večini primerov pomeni katetrsko sepo in ne kontaminacije, kar smo potrdili s tipizacijo bakterij. S prevalenčnimi študijami smo ugotovili, da je v Sloveniji prevalenca okužb z bakterijo *Chlamydia trachomatis* pri simptomatskih moških 26,2 % pri ženskah 16,7 %; med asimptomatskimi znaša pri obeh spolih 4,2 %. Med genotipi *Chlamydia trachomatis* je pri očesnih izolatih dominanten genotip E,

sledijo F, K, G in D, podobno kot drugje v Evropi. Protitelesa proti *Chlamydia pneumoniae* smo dokazali pri 43,1 % pregledane populacije. V zraku Kliničnega oddelka za hematologijo Kliničnega centra, kjer se zdravijo bolniki, dovzetni za okužbe z *Aspergillus* spp. smo ugotovili previsoke koncentracije spor glede na standard. Objavili smo, da sta za kratkoročne tipizacijske študije *S. aureus* na majhnem geografskem področju najbolj primerni metodi tipizacija *spa* in PFGE, za longitudinalne študije na večjem področju pa metoda MLST/SCCmec. Izolati MRSA iz hemokultur bolnikov v 11 slovenskih bolnišnicah so spadali v sedem genotipov. Umetlili smo jih v svetovno razširjene klone, večinoma južnonemški genotip, ki je bil razširjen v vseh bolnišnicah. Objavili smo, da smo z analizo epidemije furunkuloze s CA-MRSA med nogometiški našli dva genotipa-PFGE vzorca A in B, *spa* tipa t002 in t454, MLST tipa ST5 (SCCmec element tipa I), in ST152 (SCCmec element tipa se ni dalo določiti), ki sta imela toksin Panton-Valentine levkocidin. **Raziskovalci bakteriološke skupine so rezultate raziskav objavili v 33 člankih, ki jih citira SCI.**

IMUNOLOŠKI SKLOP:

Pri obrambi imunski sistem sprejme različne signale in se odzove na način, primeren nevarnosti, ki ogroža organizem. V različnih okoliščinah se razvijejo ustrezni efektorski mehanizmi, ki odstranijo nevarne dejavnike iz organizma. Proučevali smo različne vidike regulacije efektorskih imunskih odzivov. Dokončali in objavili smo študijo, v kateri smo prikazali povezanost celičnih in citokinskih parametrov imunskega vnetja s funkcionalno zmožnostjo srčne mišice pri otrocih po operaciji in osvetlili vpliv eksogenega metilprednizolona na celotno dogajanje. Dokončali in objavili smo študijo, v kateri smo spremljali imunski odziv ob zdravljenju bolnikov z multiplo sklerozo z zdravilom Betaferon (interferon- β). Opravili smo raziskave imunskega odziva v tkivih, v katerih zaradi različnih okoliščin poteka vnetna reakcija. Dokončali in publicirali smo študijo, v kateri smo določili predikcijske parametre, ki pri bolnikih s Crohnovo boleznijo omogočajo opredelitev za terapijo z zdravilom Inflixmab (anti TNF- α). Pri proučevanju citokinskega odziva pri bolnikih z akutnim izbruhom shizofrenije smo ugotovili in objavili, da se aktivirata tako Th1 kot Th2 odziv, vendar Th2 odziv prevladuje. Analizirali smo povezavo med povečano prepustnostjo črevesa, porastom vnetnih citokinov ter pojavom multiple odpovedi organov (MOF) pri bolnikih z obsežnimi poškodbami. Ugotovili in objavili smo, da so vnetni citokini povečani pri vseh bolnikih, vendar pa je IL-6 boljši napovedni dejavnik MOF kot ostali vnetni citokini. Analizirali smo tudi pokazatelje vnetja pri mlajših bolnikih po infarktu miokarda, z značilnimi dejavniki tveganja in brez njih. Ugotovili in objavili smo, da bi bil visok IL-6 lahko indikator za agresivno farmakološko terapijo po infarktu ne glede na prisotnost ostalih dejavnikov tveganja. V naših raziskavah smo tudi ugotovili, da je posledica aktivacije komplementa sprožitev signala za apoptozo. Zdi se, da je proces zelo verjetno posredovan z navzočnostjo odlomka C5a in pogojen z aktivacijo receptorja za C5a. Proučili in objavili smo način humoralnega imunskega odziva v možganski tekočini preiskovancev s sifilisom. Posredno smo ugotovili, da protitelesa, ki pridejo v likvor zaradi porušena hematoencefalne bariere ali pa se tvorijo tekalno, povzročajo škodo, ki je lahko posledica aktivacije komplementa na možganskih ovojnicah ali morda tudi možganovini. Pri študiju odzivov imunskih celic v celičnih kulturah pa smo po eni strani poskušali posnemati dogajanje v organizmu, po drugi strani pa na to dogajanje vplivati s snovmi, ki bi te odzive modulirale. Dokončali in publicirali smo študijo, v kateri smo na mišjem tumorskem modelu proučevali vlogo antigen predstavljajočih celic pri delovanju protitumorskih cepiv. Dokončali in objavili smo študijo o zrelih dendritičnih celicah, ki še vedno sprožijo močan aloreaktivni CTL odziv. Pri proučevanju vpliva strukture desmuramilpeptidov na imunski odziv smo ugotovili in objavili, da vsi testirani analogi modulirajo Th1/Th2 citokinski odziv. Majhne spremembe v strukturi vodilne molekule močno spremenijo regulacijo citokinske mreže. Učinke peptidov, ki po strukturi oponašajo dele molekule LBP, proteina, ki veže LPS, smo preizkušali modelu *in vitro*. Učinke smo vrednotili s količino sintetiziranega in izločenega TNF- α v kulturah mononuklearnih celic. **Raziskovalci imunološke skupine so rezultate raziskav objavili v 39 člankih, ki jih citira SCI.**

VIROLOŠKI SKLOP:

Izvedli smo obsežno in sistematično molekularno epidemiološko raziskavo genetske različnosti slovenskih izolatov HIV-1. Problem smo osvetlili z več zornih kotov in izsledke objavili v štirih člankih v revijah, ki jih citira SCI. Z raziskavami, v katere je bil vključen doslej največji delež na novo odkritih bolnikov s HIV/AIDS iz določenega zaokroženega geografskega področja, smo ugotovili, da v Sloveniji prevladuje podtip B HIV-1 in da je v Sloveniji prevalenca primarnih mutacij, povezanih z odpornostjo proti protiretrovirusnim zdravilom pri novo odkritih bolnikih, okuženih s HIV-1, v obdobju od 2000-2004 med najnižjimi opisanimi doslej, in sicer 3.9%. Raziskovali smo številne aspekte (virološke, klinične, diagnostične) humanih virusov papiloma (HPV), vključno z genetsko raznolikostjo treh pomembnih genotipov HPV: HPV-6, HPV-53 in HPV-38. Rezultate raziskav smo objavili v 11 člankih v revijah, ki jih citira SCI. V obsežni raziskavi smo opredelili obstoj in pomen podtipskih različic treh različnih genotipov HPV, in sicer HPV-6, HPV-53 in HPV-38. Ugotovili smo, da genitalne bradavice in papilome grla

povzročajo enake podtipe različice HPV-6 in s tem potrdili domnevo, da med HPV-6 v genitalnih bradavicah in papilomih grla obstaja tesna povezava. Prav tako smo ugotovili, da obstaja vsaj 26 genomskih različic HPV-53, medtem ko je bilo prej znanih samo 9 in potrdil domnevo, da je za raziskave genetske raznolikosti genotipa HPV-53 ključna vključitev zadostnega števila izolatov iz enega geografskega področja in ne vključitev omejenega števila geografsko raznolikih izolatov. Sistematično smo opredelili podtipe različice HPV-38, ugotovili, da obstaja vsaj 21 genomskih različic tega genotipa, medtem ko sta bili prej poznani 2 in za genotip HPV-38 dokazali filogenijo, ki je značilna za pare genotip-podtip. V primerjalni raziskavi prisotnosti HPV v dlačnih foliklih odvzetih z različnih mest bolnikov z genitalnimi bradavicami in kontrolne skupine smo dokazali, da so dlačni mešički pomemben endogeni rezervoar alfa in beta HPV. Izvedli smo obsežno elektronskomikroskopsko raziskavo iztrebkov bolnikov z gastroenteritisom z namenom dokazati pojavnost nekaterih novih, manj poznanih virusov, kot so sapovirusi in virusi aiči, med bolniki. Vzporedno smo izvedli molekularno-epidemiološko raziskavo nekaterih človeških in živalskih rotavirusnih in norovirusnih sevov v Sloveniji. Prikazali smo dinamiko najpogostejših genotipov norovirusov (GG II/4). V tem obdobju smo dokazali tudi novoporajajočo se varianto norovirusa (GG II/4b). V molekularno epidemiološki raziskavi rotavirusov smo dokazali poleg najpogostejših kombinacij genotipov G-P (G1-G4, G9) tudi novoporajajoče G12P[8], G10P[6], G10P[9] in G4P[14] rotavirusne genotipe. Pri rotavirusnem sevu z genotipom G3P[6] smo dokazali zoonotski prenos iz prašičev na človeka, pri sevu z genotipom G8P[8] pa prerazporejanje genoma med govejim in človeškim rotavirusnim sevom. **Raziskovalci virološke skupine so rezultate raziskav objavili v 55 člankih, ki jih citira SCI.**

SKLOP ZOONOZE:

Raziskave in cilji zoonotskega sklopa za obdobje 2004 do 2008 so temeljili na preučevanju ekologije in epidemiologije zoonotskih agensov vključujoč bakterije, viruse in parazite. V okviru bakterijskih agensov smo dokazali izredno genetsko raznolikost borelij, ki se pojavljajo v Sloveniji pri gostiteljih in klopih. Pomemben dokaz je istočasna okužba ljudi z različnimi borelijskimi sevi. Pri bolnikih z nevroboreliozo smo izolirali dve vrsti borelij. Bolniki okuženi z *B. afzelii* so imeli lažji potek bolezni. Razvili smo nove metode za dokazovanje borelij, odmeven je predvsem razvoj optimalnega gojišča za rast borelij. Genetska raznolikost je značilna tudi za bakterijo *A. phagocytophilum*, ki povzroča anaplazmozo pri ljudeh in domačih živalih. Z rezultati testiranja divjih živali (jelenjad, srnjad, divji prašiči) smo potrdili zoonotski krog humane različice te anaplazme. Preučevali smo tudi rikecije in bartonele, in dokazali da so prav tako izredno genetsko raznolike. V sklopu raziskav virusov smo pridobili pomembne podatke za poznavanje epidemiologije virusa KME v Sloveniji. Sodelovali smo v zunanjem preverjanju diagnostičnih metod za dokazovanje TBE in se uvrstili med najboljše laboratorije. Virusi, ki povzročajo hemoragične mrzlice, so epidemčni v Sloveniji ali pa predstavljajo nevarnost pojavljanja v Sloveniji zaradi vplivov podnebnih sprememb (hantavirusi, virus KKH). Za dokazovanje omenjenih virusov smo razvili molekularne metode, s katerimi lahko določimo tudi koncentracijo virusa v vzorcu. Dokazali smo, da je virusno breme ključnega pomena pri ločevanju smrtnih primerov od preživelih pri bolnikih z KKH in da virusno breme verjetno igra vlogo pri težji obliki HMRS povzročeni z virusom Dobrača. Dokazali smo tudi obstoj genetskih različic hantavirusov znotraj Slovenije pri bolnikih in pri naravnih gostiteljih glodavcih. Pomemben del sklopa zoonoz predstavljajo paraziti, za katere smo zbrali zanimive rezultate. Z raziskavami akutne toksoplazmoze nosečnic v različnih letnih časih smo ugotovili, da pride do te okužbe veliko pogosteje v zimskih in zimsko-pomladnih mesecih kot pa v poletnih in poletno-jesenskih mesecih. Te ugotovitve bomo upoštevali pri oblikovanju preventivnih ukrepov te hude bolezni v Sloveniji. Genetska raznolikost in različni življenjski krogi pa niso značilni samo za bakterije in viruse temveč tudi za parazite. Opisali smo genetsko raznolikost kriptosporidijev in sicer so v Sloveniji za okužbo človeka odgovorni predvsem živalski genotipi kriptosporidijev. Pri hudih driskah manjkrat dokažemo človeški genotip. Opisali smo tudi tri enzooske kroge babezij, ki vključujejo različne vrste babezij v Sloveniji: *B. microti*, *B. divergens* in *Babesia* EU1. Rezultate raziskav za obdobje od 2004 do 2008 smo objavili v skupno 56 člankih objavljenih v revijah, ki jih citira SCI in so dostopni v bazi COBISS. Zato lahko povzamemo, da smo izpolnili cilje in pričakovane rezultate programa in bistveno izboljšali razumevanje posameznih zoonotskih agensov v Sloveniji in Evropi. **Raziskovalci skupine zoonoze so rezultate raziskav objavili v 65 člankih, ki jih citira SCI.**

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Programska skupina »Odnosi parazitskega obstajanja« je vodilna raziskovalna skupina v Sloveniji, ki s svojim visoko kvalitetnim raziskovalnim delom nenehno skrbi za razvoj in napredek na področju mikrobiologije in imunologije. Skupina, ki deluje že drugo desetletje,

je s dosedanjimi rezultati znatno prispevala k razvoju stroke in raziskav tako v ožjem (Slovenija) kot v širšem prostoru (Evropa, svet). V minulem petletnem raziskovalnem obdobju smo raziskovalci skupine objavili izsledke posamičnih raziskav v skupno 192 strokovno-znanstvenih člankih v mednarodnih revijah, ki jih indeksira SCI. Svoje izsledke temeljnih raziskav smo učinkovito prenašali na aktualne potrebe gospodarstva, družbe in okolja. Hkrati skrbimo za sproten prenos raziskovalnih dosežkov v prakso. Raziskovalno delo programske skupine ima znaten vpliv na razvoj dodiplomskega in podiplomskega pouka iz širšega področja biomedicinskih znanosti, ki se vrši na različnih fakultetah Univerze v Ljubljani (Medicinska fakulteta, Biotehniška fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo). V sklopu dodiplomskega študija je v minulih letih v laboratorijih MF-IMI, pod mentorstvom raziskovalcev programske skupine, opravilo diplomsko delo 83 študentov. Programsko skupino sestavlja vedno 20 raziskovalcev različnih osnovnih profilov, ki se zaradi upokojitve zamenjujejo z mladimi, v skupini vzgojenimi raziskovalci. Ker je skupina kompleksna, smo sodelujoči organizirani v področne sklope s področnimi koordinatorji. Celotna skupina ima poleg rednih, mesečnih srečanj in poročanj o delu, tudi letni sestanek s prikazom in analizo rezultatov. Raziskovalno okolje je zelo kvalitetno, z vso sodobno tehnološko infrastrukturo, ki zagotavlja uspešno delo in razvoj. Učinki kvalitetnega dela se poleg številnih objav kažejo tudi z mnogimi vabljenimi predavanji na domačih in mednarodnih srečanjih ter bilateralnimi in multilateralnimi programi, vključenostjo v programe 6.OP in 7.OP EU ter številne evropske in svetovne mreže. Iz zgoraj napisanega lahko ocenimo, da so bili vsi cilji in naloge programske skupine uspešno in kvalitetno izvedeni.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

V zastavljenem programu raziskovalnega programa "Odnosi parazitskega obstajanja" ni bilo bistvenih odstopanj oziroma sprememb. Programsko skupino sestavlja vedno 20 raziskovalcev različnih osnovnih profilov, ki se zaradi upokojitve zamenjujejo z mladimi, v skupini vzgojenimi raziskovalci.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Novi sevi proti meticilinu odporne bakterije <i>Staphylococcus aureus</i> domačega okolja je povzročil epidemijo furunkuloze pri članih nogometne ekipe
		ANG	New strains of community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team
	Opis	SLO	Proučevali smo epidemiologijo, genetsko zasnovo in virulenco proti meticilinu odporne bakterije <i>Staphylococcus aureus</i> domačega okolja, ki je povzročila epidemijo furunkuloze. Z makrorestriksijsko analizo kromosomske DNA, s sekveniranjem variabilnih ponavljajočih se delov gena za protein A in z multilokusno sekvenčno tipizacijo smo dokazali dva genotipa (PFGE vzorca A in B, spa tipa t002 in t454, MLST tipa ST5 in ST152). V Evropi smo prvi, ki smo dokazali Panton-Valentine levkocidina pri že znanem epidemičnem sevu MRSA MLST ST5, spa t002 in o pojavu novega seva CA-MRSA MLST ST152, spa t454.
		ANG	Epidemiology, genetic background and virulence of community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , that caused an outbreak of furunculosis was studied. With macrorestriction analysis of chromosomal DNA by PFGE, spa typing, and multilocus sequence typing (MLST), we found two genotypes (PFGE patterns A and B, spa types t002 and t454, MLST types ST5 and ST152). We were first in Europe, who found Panton-Valentine leukocidin in known epidemic MRSA strain MLST ST5, spa t002 and who found a new CA-MRSA MLST ST152, spa t454.
Objavljeno v	Müller-Premru M, Strommenger B, Alikadic N, Witte W, Friedrich AW, Seme K, Svent Kucina N, Smrke D, Spik V, Gubina M. New strains of community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> with Panton-Valentine leukocidin causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> , 2005, 24: 848-50, JCR IF: 2.061.		

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	20639449
2.	Naslov	SLO Preventivni in terapevtski protitumorski učinek tumorskega cepiva – CpG ODN razreda C v kombinaciji z obsevanimi tumorskimi celicami
		ANG Preventive and therapeutic antitumor effect of tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells
	Opis	SLO V raziskavi smo ocenili sposobnost sprožitve protitumorske imunosti tumorskega cepiva – CpG ODN razreda C v kombinaciji z obsevanimi tumorskimi celicami melanoma B16F1 na eksperimentalnem tumorskem modelu pri miših (i.p. B16F1) in oceniti mehanizme delovanja cepiva. S cepivom in dvema dodatnima injekcijskima odmerkoma CpG ODN (delež zaščitene miši je bil od 75% do 100%) smo dosegli signifikantno preventivno protitumorsko imunost. Dolgoročna imunost je bila vzpostavljena pri 80% preživelih. Terapija s cepivom in dvema injekcijama CpG ODN sta značilno podaljšali preživetje miši s tumorjem.
		ANG The study was aimed at assessing the ability of tumor vaccine – CpG ODN class C in combination with irradiated melanoma tumor cells B16F1 to trigger the antitumor immunity in experimental tumor model in mice (i.p. B16F1) as well as at evaluating some of its mechanisms of action. A significant preventive antitumor immunity was achieved with the vaccine and two additional injections of CpG ODN. In more than 80% of survivors, a long-lasting immunity was triggered. The therapy with the vaccine and two additional injections of CpG ODN significantly prolonged survival of tumor bearing mice.
	Objavljeno v	Novakovic S, Stegel V, Kopitar A, Ihan A, Novakovic BJ. Preventive and therapeutic antitumor effect of tumor vaccine composed of CpG ODN class C and irradiated tumor cells is triggered through the APCs and activation of CTLs. <i>Vaccine</i> , 2007, 25: 8241-56, JCR IF: 3.377.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	528507	
3.	Naslov	SLO Molekularni dokaz novega rotavirusa, genotip P, pri asimptomatskih prašičih v Sloveniji
		ANG Molecular characterization of a new porcine rotavirus P genotype found in an asymptomatic pig in Slovenia
	Opis	SLO V večji študiji incidence rotavirusov pri prašičih z in brez izraženih kliničnih znakov okužbe z rotavirusi smo dokazali nov rotavirusni genotip P, označen P [27]. Pri rotavirusnemu sevu P21-5 z novim genotipom P smo določili tudi neobičajen, domnevno nov genotip gena za enterotoksin. S člankom smo predstavili pomembne, nove podatke o molekularni epidemiologiji rotavirusov. Odmevnost članka kaže 11 čistih citatov do marca 2008.
		ANG Molecular characterization of a new porcine rotavirus P genotype found in an asymptomatic pig in Slovenia. <i>Virology</i> 2007;359:275-282 (COBISS-ID: 2710138) In the study of rotavirus incidence in pigs with or without symptoms the new rotavirus P genotype (P[27]) was described in the P21-5 strain. For this strain an unusual NSP4 genotype was also described which seems to represent a new NSP4 genotype. In this article very important and new data were presented in molecular epidemiology of rotaviruses. Until March 2008 the paper has been cited 11 times in SCI-indexed journals.
	Objavljeno v	Steyer A., Poljšak-Prijatelj M., Barlič-Maganja D., Jamnikar U., Zimšek Mijovski J., Marin J. Molecular characterization of a new porcine rotavirus P genotype found in an asymptomatic pig in Slovenia. <i>Virology</i> , 2007, 359:275-82, JCR IF: 3.765.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	2710138	
4.	Naslov	SLO Vloga antigena virusne sredice pri dokazovanju in obvladovanju virusa hepatitisa C: kritičen pregled
		ANG The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review
	Opis	SLO Na povabilo uredništva najuglednejše evropske revije s področja klinične virologije (<i>Journal of Clinical Virology</i> z IF=2.630), smo napisali prvi pregledni članek o uporabi testa za določanje antigena virusne sredice virusa hepatitisa C (HCV). V ta namen smo podrobno pregledali in kritično

		ovrednotili 56 raziskav, ki so se ukvarjale z raziskovalnimi različicami ali z dvema komercialno dostopnima testoma za določanje antigena virusne sredice HCV in so bile do septembra 2004 objavljene v mednarodnih revijah z zunanjo recenzijo. Odmevnost članka kaže 10 čistih citatov do marca 2008.
	ANG	In this invited review article in Journal of Clinical Virology, IF=2.630, several research assays and two commercial assays for the detection of hepatitis C virus (HCV) core protein or HCV core antigen were critically evaluated. After reviewing 56 studies published in peer-reviewed journals until September 2004 we concluded that HCV core antigen can be used as a marker of HCV replication in anti-HCV positive individuals in the areas of the world that cannot afford HCV RNA testing. Until March 2008 the paper has been cited 10 times in SCI-indexed journals.
	Objavljeno v	Seme K, Poljak M, Babič DZ, Močilnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. J Clin Virol, 2005, 32: 92-101, JCR IF: 2.623.
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	20498649
5.	Naslov	SLO Virusno breme kot pokazatelj izvida okužbe z virusom Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice ANG Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome
	Opis	SLO S prispevkom smo dokazali, da lahko z določitvijo koncentracije virusa Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice (KKHM) v serumu bolnikov s KKHM predvidevamo izid bolezni. Z rezultati raziskave smo vplivali na pomen zdravljenja KKHM. V primeru, da je koncentracija virusa KKHM višja kot 10e8 kopij/ml je smrtni izid statistično značilen. V tem primeru lahko učinkovito zdravljenje prepreči smrtni izid bolezni. Trenutno KKHM zdravijo z ribavirinom, ki je učinkovit le v prvih dneh po okužbi z virusom. Posledično smo z raziskavo sprožili dodatno potrebo po novem učinkovitem zdravilu ali cepivu. ANG We used quantitative real-time reverse transcription-PCR to measure viral load in serum from 24 patients in Kosovo who had acute Crimean-Congo hemorrhagic fever. Viral load correlated with clinical disease and antibodies and could be used as a predictor of disease outcome. It was shown that viral load of 10(8) copies/ml and higher is a strong factor (p=<0.001) for delineating CCHF patients with fatal outcome from surviving patients. The effective treatment is thus even more needed since we can now predict the casualties of CCHF.
	Objavljeno v	Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, Drosten C, Avsic-Zupanc T.: Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. Emerg Infect Dis, 2007, 13(11):1769-72, JCR IF: 5.775.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	23415513

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	SLO Mikrobiološko spremljanje kroničnega virusnega hepatitisa ANG Microbiological monitoring of chronic viral hepatitis
	Opis	SLO Natančno spremljanje bolnikov s kroničnim hepatitisom B in C je bistvenega pomena, da ugotovimo v kateri fazi je bolezen, kako napreduje in kakšen je odziv na zdravljenje. Virološki diagnostični testi vključujejo serološke in molekularno biološke metode dokazovanja virusov HBV in HCV. ANG Close virological monitoring of patients with chronic hepatitis B and C is important for the determination of disease stage and progression, for assessing the need for treatment and for monitoring the antiviral therapy response. Virological tests for monitoring chronic infection with hepatitis B virus (HBV) include serological tests, nucleic acid techniques for the detection of HBV DNA, tests for the determination of resistance of HBV to antiviral agents, tests for the determination of HBV genotype, and tests for the determination of different mutations in HBV genome.

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	SEME, Katja, POLJAK, Mario, MEŠKO, Karmen M., FUJS, Kristina, BABIČ, Dunja, MOČILNIK, Tina. Microbiological monitoring of chronic viral hepatitis. V: FERLAN-MAROLT, Vera (ur.), LUZAR, Boštjan (ur.), DENK, Helmut (ur.), SCHEUER, Peter Joseph (ur.). Viral hepatitis : proceedings. Ljubljana: Institute of Pathology, Faculty of Medicine, 2004, str. 158-173.	
	Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	18617817	
2.	Naslov	SLO	Pomen telomerazne reaktivacije v karcinogenezi in njena prognostična vrednost
		ANG	Significance of telomerase re-activation in laryngeal carcinogenesis and its prognostic value: molecular and immunohistochemical studies
	Opis	SLO	Odmevno vabljen predavanje na temo molekularnih in imunohistoloških študij pri dokazovanju vloge telomerazne reaktivacije v karcinogenezi in kakšna je napovedna vrednost te aktivnosti.
		ANG	Invited lecture reviewing the molecular and immunohistochemical studies which explain the significance of telomerase re-activation in laryngeal carcinogenesis and its prognostic value.
	Šifra	B.04	Vabljen predavanje
	Objavljeno v	GALE, Nina, LUZAR, Boštjan, POLJAK, Mario. Significance of telomerase re-activation in laryngeal carcinogenesis and its prognostic value: molecular and immunohistochemical studies. V: II intercontinental congress of pathology, 09 - 13 June 2004, Iguassu falls, Brazil. Iguassu falls, Brazil: Sociedade Brasileira de patologia, 2004.	
	Tipologija	1.06	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)
	COBISS.SI-ID	20787161	
3.	Naslov	SLO	Pomen tipizacijskih postopkov v bakteriologiji za odkrivanje novih epidemčnih sevov
		ANG	The importance of typing methods in bacteriology for the detection of new epidemic strains
	Opis	SLO	S tipizacijo razlikujemo mikroorganizme znotraj vrste na seve ali tipe, glede na fenotipske in genotipske razlike med njimi. Tipizacija je skupaj z epidemiološkimi in kliničnimi podatki potrebna za razjasnjevanje epidemij z novimi epidemčnimi sevi zunaj bolnišnice (npr. proti meticilinu odporen <i>Staphylococcus aureus</i> domačega okolja, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i>) in bolnišničnih okužb (tudi tistih, ki jih povzročajo proti antibiotikom odporne bakterije). Tipizacijske metode delimo na fenotipske in genotipske.
		ANG	Typing involves the differentiation of microorganisms within a species to individual strains according to their phenotypic and genotypic differences. Together with epidemiologic and clinical data, bacterial typing is useful for the study of epidemics caused by new epidemic strains outside hospitals (e.g. community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i>) and inside hospitals (including those with resistant bacteria). Phenotypic and genotypic methods can be used.
	Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	MÜLLER-PREMRU, Manica, ŠPIK, Vesna. Pomen tipizacijskih postopkov v bakteriologiji za odkrivanje novih epidemčnih sevov = The importance of typing methods in bacteriology for the detection of new epidemic strains. V: GUBINA, Marija (ur.). Mikrobi in antibiotiki 2006 : [zbornik predavanj], Ljubljana, junij 2006, (Medicinski razgledi, Supplement, letn. 45, 2). Ljubljana: Medicinski razgledi, 2006, str. 63-68.	
	Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	21289177	
4.	Naslov	SLO	Okužbe s hantavirusi
		ANG	Hantavirus infections

Opis	SLO	Vabljen predavanje na 18. evropskem kongresu klinične mikrobiologije in infektivnih bolezni (ECCMID) z naslovom: Hantavirus infections (Barcelona, 19. 04. 2006). T. Avšičeva je imela vabljen predavanje na simpoziju "Emerging infections in Europe" na največjem letnem srečanju evropskih infektologov in mikrobiologov. V preglednem predavanju je prikazala biologijo hantavirusov, epidemiologijo in prenos, patogenetske mehanizme okužbe, klinične slike bolezni in mikrobiološko diagnostiko ter zdravljenje in preprečevanje okužbe s temi nevarnimi virusi.
	ANG	Invited lecture at the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) entitled: Hantavirus infections (Barcelona, 19. 04. 2006). The invited lecture was presented during the two hour special symposium "Emerging infections in Europe" during the the most important annual congress of European clinical microbiology and infectious diseases specialists. An overview presentation consists of hantavirus biology, epidemiology and transmission, pathogenic mechanisms of infections, clinical presentations and microbiological diagnostics.
Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
Objavljeno v	Tatjana Avšič-Županc: Hantavirus infections (Barcelona, 19. 04. 2006) - http://www.akm.ch/eccmid2008/ .	
Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa	
COBISS.SI-ID	24386521	
5. Naslov	SLO	Pomen imunskih dejavnikov in virusnega bremena v patogenezi bunjavirusnih hemoragičnih mrzlic
	ANG	The role of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of bunyavirus hemorrhagic fevers
Opis	SLO	Mentorstvo doktorantu, ki v svoji disertaciji opisuje pomembne izsledke raziskav na področju imunopatogeneze virusnih hemoragičnih mrzlic. To področje je v Sloveniji in po svetu zelo slabo raziskano.
	ANG	Tutoring the doctoral fellow and her dissertation thesis describing novel important informations in the field of immunopathogenesis of viral hemorrhagic fever. This field is poorly researched in Slovenia and in the world on general.
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	SAKSIDA, Ana. Pomen imunskih dejavnikov in virusnega bremena v patogenezi bunjavirusnih hemoragičnih mrzlic : doktorska disertacija. Ljubljana: [A. Saksida], 2008. VIII, 117 f., ilustr., tabele. [COBISS.SI-ID 238647040]	
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
COBISS.SI-ID	24967680	

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

BAKTERIOLOŠKI SKLOP:

Rezultate raziskav smo objavili v 33 člankih, ki jih citira SCI. Z rezultati smo prispevali nova spoznanja o patogenezi bolnišničnih infekcij, epidemiologiji bolnišničnih bakterij, ter vplivali na izboljšanje ukrepov za preprečevanje okužb. Z rezultati smo se vključili v Evropsko mrežo nadzora odpornih bakterij (HARMONY). Podatke o odpornosti bakterij smo primerjali z drugimi centri v Evropi s sodelovanjem v Evropskih projektih (EARSS) in opazili podobne trende. Nadalje smo z opredelitvijo naravnih različic ESBL razširjenih v našem okolju pomembno prispevali k globalnem poznavanju problematike ESBL in prispevali k širšem poznavanju epidemiologije STEC sevov. Med uropatogenimi sevi Escherichia coli smo ugotovili nizko prevalenco tvorbe kolicina K in prvi objavili inhibitorne koncentracije (od 0,1 do 100 µg/ml) kolicina K za občutljive uropatogene seve.

IMUNOLOŠKI SKLOP:

Rezultate raziskav smo objavili v 39 člankih, ki jih citira SCI. Raziskave komplementnega sistema in apoptoze so izjemno pomembne, saj smo z rezultati vplivali na razumevanje pomembnih celičnih procesov, ki so povezani z odmiranjem celic. Z raziskavami naravne odpornosti preko sprememb prostega kalcija smo prispevali k razumevanju signalizacijskih poti

v celicah imunskega sistema. Raziskave imunskega odziva v tkivih so pomembne za pojasnitev patogeneze in za optimizacijo novih terapevtskih pristopov pri zdravljenju imunsko pogojenih vnetij. Kljub velikemu številu podatkov v literaturi o pojavljanju citokinov v zdravem organizmu in pri različnih boleznih, je še vedno nemogoče prepoznati delovanje citokinskega spleta v celoti. Naši podatki so pomemben prispevek k prepoznavanju tega delovanja in k iskanju poti za poseganje v delovanje imunskega sistema. Rezultati preučevanja interferonov so prispevali k boljšemu razumevanju nekaterih bioloških učinkov humanih in prašičjih interferonov v normalnih in patoloških pogojih in s tem določanju njihove terapevtske in diagnostične vrednosti.

VIROLOŠKI SKLOP:

Rezultate raziskav smo objavili v 55 člankih, ki jih citira SCI. Z načrtovanim delom smo med prvimi v centralni in jugovzhodni Evropi molekularno-epidemiološko opredelili veliko število izolatov virusa hepatitisa C, virusa hepatitisa B in virusa HIV in s tem pomembno prispevali k naporom za zaježitev eksplozivnega širjenja parenteralno prenosljivih virusnih okužb v tem delu Evrope. Raziskovali smo številne aspekte (virološke, klinične, diagnostične) humanih virusov papiloma (HPV), vključno z genetsko raznolikostjo treh pomembnih genotipov HPV: HPV-6, HPV-53 in HPV-38. Izvedli smo obsežno elektronsko-mikroskopsko raziskavo iztrebkov bolnikov z gastroenteritisom z namenom dokazati pojavnost nekaterih novih, manj poznanih virusov, kot so sapovirusi in virusi aiči, med bolniki. Vzporedno smo izvedli molekularno-epidemiološko raziskavo nekaterih človeških in živalskih rotavirusnih in norovirusnih sevov v Sloveniji.

SKLOP ZOONOZE:

Rezultate raziskav smo objavili v 65 člankih, ki jih citira SCI. Rezultati raziskav so prispevali k boljšem razumevanju posameznih procesov, ki se dogajajo med določenimi mikroorganizmi, njihovimi gostitelji in prenašalci v naravnem okolju ter človekom, ki predstavlja pri večini obravnavanih okužb končni člen verige. Ob tem smo dokazali obstoj novih zoonotskih agensov v Sloveniji in njihovo izredno genetsko raznolikost. Preučevanje in poznavanje ekologije in epidemiologije zoonotskih agensov vključujoč bakterije, viruse in parazite je bilo vodilo v nove, začetne raziskave za odkrivanje imunopatoloških mehanizmov. Prvi izsledki so zelo odmevni, saj smo dokazali, da je virusno breme ključnega pomena pri ločevanju smrtnih primerov od preživelih pri bolnikih z KKHM in da virusno breme verjetno igra vlogo pri težji obliki HMRS povzročeni z virusom Dobrava.

ANG

Part I: BACTERIOLOGY

Results of conducted research studies from 2004 to 2008 were published in 33 articles in journals indexed by SCI. Based on the obtained results, new information and knowledge regarding the pathogenesis and epidemiology of community and hospital acquired bacteria were provided. This in turn lead to improved measures to prevent hospital infections. Gathered data of bacterial resistance was provided to several networks (HARMONY; European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS) and compared to data of other European centers. Similar trends were noted. Furthermore, we have carefully inspected the diversity of ESBLs in Slovenia and contributed to the general knowledge on ESBLs. Among uropathogenic *Escherichia coli*, low prevalence of colicin K production and pColK-K235 plasmid encoding it, was determined. We were also the first who published inhibitory concentrations (0,1 to 100 µg/ml) of susceptible uropathogenic strains.

Part II: IMMUNOLOGY

Results of conducted research studies from 2004 to 2008 were published in 39 articles in journals indexed by SCI. In the body's defense, immune system receives different signals and responds adequately to the potential threat. Immune responses are shifted to the appropriate effectors mechanisms to clear dangerous factors from the organism. Pathogenic microorganisms and their components and also biologically active substances from other organisms regulate the host's defense responses in many different ways. Research of immune system and response can importantly contribute to the different treatment approaches of auto-immune diseases or cancer. And finally, category of signaling molecules that are used extensively in cellular communication - cytokines are well researched but still several aspects regarding their activity and mechanisms remain unanswered. With our research, we have contributed to the specific aspects of cytokines involvement in diseases and treatment.

Part III: VIROLOGY

Results of conducted research studies from 2004 to 2008 were published in 55 articles in journals indexed by SCI. According to the planned program, we have successfully characterized large number of HCV, HBV and HIV isolates in Slovenia. Based on determined molecular and

epidemiological characteristics of mentioned viruses we importantly contributed to the efforts of minimizing the rapid spread of these viruses in Europe. In addition, several aspects (virological, diagnostic, and clinical) of human papilloma viruses (HPV), including genomic diversity of three important HPV genotypes, HPV-6, HPV-53 and HPV-38, were systematically studied. Extended electron microscopy study was also performed in order to screen the representative stool samples for the presence of not well known viruses, like sapoviruses and aichi viruses. Simultaneously, the molecular epidemiology study on human and animal rotaviruses and noroviruses in Slovenia was performed.

Part IV: ZONOTIC AGENTS

Results of conducted research studies from 2004 to 2008 were published in 65 articles in journals indexed by SCI. Specific goals of the zoonotic part of the research programme were to research and describe the ecology and epidemiology of zoonotic agents including bacteria, viruses and parasites. We have gathered important informations regarding the relationships between zoonotic agents, their hosts and vectors, and dead end host like humans in most cases are. Furthermore, we have detected and characterized new zoonotic microorganisms in Slovenia and described their extreme genetic diversity. Based on these results we have piloted new research studies focused on immunopathogenetic mechanisms of zoonotic agents. First results are very promising since we have shown that the viral load is a strong factor for delineating CCHF patients with fatal outcome from surviving patients. Dobra viral load might also be associated with the severity of disease.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

BAKTERIOLOŠKI SKLOP:

Z metodami molekularne epidemiologije smo pomagali pri razjasnjevanju epidemij bolnišničnih infekcij v naših bolnišnicah in ugotovili, ali se določene odporne bakterije širijo tudi med bolnišnicami. Z rezultati smo vplivali na izboljšanje ukrepov za preprečevanje okužb. S podatki o odpornosti bakterij proti antibiotikom smo se uspešno vključili v načrtovanje empirične in usmerjene antibiotične terapije.

IMUNOLOŠKI SKLOP:

Predvidene raziskave apoptoze so trenutno ena najpomembnejših raziskovalnih tem v svetovnem merilu. Z dobljenimi rezultati smo se enakovredno vključili v mednarodne raziskovalne tokove in s tem dvignili ugled slovenske mednarodne znanosti. Raziskave imunskega odziva v tkivih v Sloveniji omogočajo evalvacijo posameznih terapevtskih možnosti in odločanje za optimalnejše (po učinku in porabljenih sredstvih) terapije. Informacija o količini citokinov, ki se pojavljajo v organizmu, je lahko koristen podatek pri spremljanju bolezni. V klinični praksi pa se že uveljavlja imunsko zdravljenje s citokini, citokinskimi protitelesi in antagonisti, zato je pomembno, da imamo izdelane metode za merjenje tarčnega citokina pri takem zdravljenju.

VIROLOŠKI SKLOP:

Z molekularno opredelitvijo manjših epidemij hepatitisov ter z razjasnitvijo vzrokov naraščanja odpornosti na protivirusna zdravila smo pomembno prispevali k razreševanju številnih problemov v zvezi s preprečevanjem pojavljanja in širjenja parenteralno prenosljivih virusnih okužb v Sloveniji. Raziskave NPC so epidemiološko pomembne za Slovenijo in za splošen študij tega karcinoma. Rezultati študije so pojasnili tudi razlike med sporadičnim in družinskim pojavljanjem tega karcinoma pri nas.

SKLOP ZOOZOZE:

Z aplikacijo modernih metod molekularne epidemiologije v diagnostične namene, smo prispevali k hitremu in natančnemu odkrivanju nevarnih mikroorganizmov, ter tako preprečevali širjenje porajajočih se okužb. Najpomembnejši prispevek projekta so zaključki o razširjenosti mikroorganizmov v Sloveniji in priporočila o pravilni izbiri preventivnih ukrepov širjenja ali zdravljenja okužb. Rezultati raziskovalnega projekta so v pomoč raznim službam javnega zdravstva, ki skrbijo za nadzor in preprečevanje širjenja nalezljivih bolezni. Le na osnovi pravilne in učinkovite diagnostike različnih zoonotskih agensov lahko sodelujemo tudi z ministrstvom za obrambo in nudimo strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje ter s klasičnimi terorističnimi sredstvi.

ANG

Part I: BACTERIOLOGY

Using the methods of molecular biology we have successfully elucidated different epidemics of hospital acquired infections in Slovenia. We have gathered data of bacterial resistance of

bacteria circulating in community and hospitals. This in turn led to the improved measures to prevent hospital infections and to use the correct antibiotic treatment in Slovenia.

Part II: IMMUNOLOGY

Anticipated apoptosis research is at the moment one of the most important research topics in the field of immunology. With obtained results of our studies we have followed the world experts in the field and raised the importance of Slovenian scientific community and its reputation. Furthermore, research conducted in our laboratories provided new data which will contribute to the correct treatment of different diseases. Developed diagnostic methods for cytokines detection will also allow measuring the efficacy of such treatments.

Part III: VIROLOGY

By using the molecular and epidemiological methods to characterize viruses such as HCV, HBV and HIV, we importantly contributed to the efforts of minimizing the rapid spread of these viruses in Slovenia. We have introduced several molecular methods to follow up the treatment and the resistance development for several viruses. Furthermore, we have shown the importance of HPV in Slovenia and described the pathogenic genotypes circulating in Slovenia.

Part IV: ZOONOSES

By developing new molecular techniques to detect and describe zoonotic agents and their natural life cycles, we importantly contributed to the prevention of zoonoses especially emerging diseases in Slovenia. Description and knowing the zoonotic agents circulation in Slovenia will allow public health authorities to take correct measures to prevent the spreading of these agents. Furthermore, zoonotic agents are one of the most often used bioterroristic agents and the knowledge on these agents in Slovenia will enable us to closely cooperate with Ministry of defence of Slovenia to prevent possible bioterroristic events.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	9	1
- doktorati	14	7
- specializacije	1	
Skupaj:	24	8

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	11	8	
- gospodarstvo			
- javna uprava			
- drugo	3	1	1
Skupaj:	14	9	1

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	Mikrobi in antibiotiki 2006: Med Razgl 2006; 45 (suppl 2)	8
2.	Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju: Med Razgl 2006; 45 (Suppl 3)	32

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

3.	Revija Acta Dermatovenerologica APA	39
4.	Zbornik predavanj "Molecular diagnostics in medicine - Proceedings of the XXXVI Memorial Meeting to Professor Janez Plečnik with International Participation" (Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2005: 480 strani)	34
5.	Črevesne okužbe: Med Razglj 2007; 46 (Suppl 2)	10
6.	Emerging Infectious Diseases	7
7.	FEMS Microbiology Letters	3
8.	Mediators of Inflammation	5
9.	Journal of Infectious Diseases	3
10.	Clinical Infection Diseases	4

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	1
- študenti, doktorandi iz tujine	3
Skupaj:	4

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

<p>Evropski projekti FP6:</p> <p>EDEN - Emerging Disease in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Contract No. 010284) (T. Avšič-Županc)</p> <p>PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and Safety (Contract No. 007081) (T. Avšič-Županc)</p> <p>ICTTD-3 - Integrated Consortium on Ticks and Tick-borne disease - FP6 CA INSERA-INCO (Contract No. 510561) (T. Avšič-Županc)</p> <p>RiViGene - Genomic inventory, forensic markers. - FP& SSPE-CT-2005-022639 (T. Avšič-Županc)</p> <p>EVENT (Enteric Virus Emergence, New tools): Providing tools to prevent the emergence of enteric viruses (CP-CT-2004-502571) (M. Poljšak-Prijatelj).</p> <p>EuropeHIVResistance FP6-LSHP-CT-2006-518211 (M Poljak)</p> <p>Evropski projekti FP7:</p> <p>ARBOZOONET - International Network for Capacity Building for the Control of Emerging Viral Vector Borne Zoonotic Diseases (Contract No. 211757) (T. Avšič-Županc)</p> <p>Mednarodni projekti:</p> <p>ENIVD - European Network of Imported Viral Disease - DG SANCO (Contract No. 2004206) (T. Avšič-Županc)</p> <p>DIVINE-NET Prevention of emerging (food borne) enteric viral infections. Health and consumer protection DG SANCO (Contract No. 790965) (dr. M. Poljšak-Prijatelj).</p> <p>EU-ROTA-NET: "Rotavirus Surveillance in Europe: Determining the Diversity of Co-circulating Rotavirus Strains in Consecutive Rotavirus Seasons" (M. Poljšak-Prijatelj).</p> <p>EARSS- European Antimicrobial Resistance Surveillance System (agreement SI2.123794, contractor National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, Nizozemska), (www.earss.rivm.nl)</p> <p>ESSTI - European Surveillance of Sexually transmitted Infections (Contract No. 2004210)</p> <p>Eureca: E12814 - A New Therapeutic Method for Sports Medicine Using a Combination of New</p>

Combined Laser Therapeutic Device with Adequate Therapies and Limited Quantities of Corresponding Drugs (A. Ihan)

Bilateralni projekti:

BI-CS/04-05-041 Stimulacija limfocitov CD8 z antigeni glive cryptococcus neoformans kot model preučevanja učinkovitosti celjenja proti kriptokokozi pri HIV+ osebah (A. Ihan)

(BI-HU/05-06/07): The modulation of the biological activity of Interferon and Interferon-like proteins.(B.Filipič/F.Somogyvari)

BI-US/06-07-043 Opis nove rikecije iz skupine vročic - potencialno patogene bakterije dokazane v suličastih klopih Haemaphysalis sulcata (D. Duh/D. Walker)

BI-HR/07-08-009 Nova rikecija iz skupine vročic izolirana iz klopotov Haemaphysalis sulcata (D. Duh/V. Punda-Polić)

Mednarodno sodelovanje:

COST št. 929 "A European Network for Environmental and Food Virology" (A. Steyer - član upravnega odbora).

Sodelovanje v evropski mreži SeqNet.org za tipizacijo stafilokokov, ki ima sedež v University Hospital of Munster, Institut fur Hygiene (dr. A. Friedrich) in Robert Koch Institut Berlin (prof. Witte)

Enter-net-mreža na področju javnega zdravja v Evropski uniji, ki nadzoruje tri glavne črevesne patogene bakterije

SYROCOT (Systematic Review of Congenital Toxoplasmosis) of Cochrane Collaboration (J. Logar)

Raziskovalec konzultant (B. Wraber): Hrvaški projekt (Šifra: 062-0621273-0949) Nosilec:

Vučković Darinka: Patogeneza eksperimentalne kampilobakterioze

(Šifra: 062-0621273-1235) Nosilec: Abram Maja: Eksperimentalna perinatalna listerioza

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

CRP- Znanje za varnost in mir:

M3-0035 Vpliv ekstremnih naporov in poškodb na imunsko stanje in obolevnost za okužbami (A.Ihan)

M2-0117 Univerzalna laserska medicinska naprava XD-3 (A.Ihan)

M3-0143 Računalniška baza za podporo obrambi proti bioterorizmu (M. Petrovec)

M1-0145 Razvoj metod za določanje virusov v pitnih vodah v primeru terorističnega napada in naravnih nesrečah (M. Poljšak-Prijatelj)

M3-0036 Razvoj načrta pripravljenosti in ukrepov proti bioterorizmu (T. Avšič-Županc)

Pogodbe o raziskovalno razvojnem sodelovanju z ministrstvi:

MORS-URZS - Strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje ter s klasičnimi terorističnimi sredstvi (šifra - 404-09-35/2006-1) (T. Avšič-Županc)

MZZ-SZO - Delovanje kolaborativnega centra za arboviruse in hemoragične mrzlice (pogodba 2711-06-2274-01) (T. Avšič-Županc)

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Ministrstvo za zdravje RS - Komisija za smiselno rabo protimikrobnih zdravil (članica Manica Mueller-Premru), imenovanje od Ministra Andreja Bručana

UKC Ljubljana - Komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb (članica Manica Mueller-Premru) imenovanje od strok. direktorice Saše Markovič

Onkološki inštitut Ljubljana - Komisije za obvladovanje bolnišničnih okužb (članica Katja Seme) imenovanje od strokovnega direktorja OI

Ministrstvo za zdravje RS - Razširjen strokovni kolegij za mikrobiologijo (člani: A. Ihan - predsednik, M Petrovec, K. Seme, S. Koren)

Sodelovanje s podjetji:

Lek, d.d.

Krka, d.d.

Fotona, d.d.

Technomedica, d.o.o.

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	S cepivom v boj proti raku materničnega vratu in okužbi s HPV
Opis	Bomo v prihodnosti dokončno izkoreninili rak materničnega vratu, bolezen, ki velja za enega od največjih zdravstvenih problemov žensk? Vse kaže, da smo na dobri poti. V farmacevtskih laboratorijih so namreč na temelju presenetljivih znanstvenih dognanj o neposredni povezavi med nastankom te oblike raka in humanimi virusi papiloma (HPV) razvili posebni cepivi, s katerima bi lahko ženske zaščitili pred okužbo z virusoma HPV 16 in 18, ki sodita med najpogostejša povzročitelja raka materničnega vratu.
Objavljeno v	POLJAK, Mario. S cepivom v boj proti raku materničnega vratu in okužbi s HPV. Naša lekarna, 2007, letn. 1, št. 7, str. 55-59.
COBISS.SI-ID	23044313

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	Virusi, naši vsakdanji spremljevalci
Opis	TV dogodek. Izobraževalna oddaja o virusih in boleznih, ki jih povzročajo. Člani programske skupine so bili aktivno udeleženi.
Objavljeno v	AVŠIČ-ŽUPANC, Tatjana, STEYER, Andrej, RAVNIKAR, Maja, TUŠEK-ŽNIDARIČ, Magda, LETNAR ŽBOGAR, Nives, TOMAŽIČ, Janez. Virusi, naši vsakdanji spremljevalci. 2007; Ljubljana: TV Slovenija.
COBISS.SI-ID	23374553

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 - 2008

1.	Naslov predmeta	Mikrobiologija in imunologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta - oddelek za medicino
2.	Naslov predmeta	Mikrobiologija in imunologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	Medicinska fakulteta - oddelek za dentalno medicino
3.	Naslov predmeta	Osnove imunologije
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	Biotehniška fakulteta - oddelek biologija
	Naslov predmeta	Imunologija

4.	Vrsta študijskega programa	izbirni dodiplomski univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	Biotehniška fakulteta - oddelek biologija
5.	Naslov predmeta	Imunologija, Virologija, Mikoze, Viroze, Sanitarna medicina, Epidemiologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	Biotehniška fakulteta - medoddelečni študij mikrobiologije
6.	Naslov predmeta	Imunologija z imunokemijo, Mikrobiologija
	Vrsta študijskega programa	dodiplomski visokošolski
	Naziv univerze/fakultete	Fakulteta za farmacijo
7.	Naslov predmeta	Raziskave v klinični medicini - Biomedicina - Tematski sklop 1 Imunološke metode, Tematski sklop 2 Imunologija, Tematski sklop 3 Znanstvena načela medicinske imunologije in alergologije
	Vrsta študijskega programa	podiplomski univerzitetni študij Biomedicine
	Naziv univerze/fakultete	Univerza v Ljubljani

18. Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja:

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega 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="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 checked="" type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
	Dvig izobrazbene strukture					

G.02.10.	zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" 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="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 checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input checked="" 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"/>	

Komentar¹⁵

/

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, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Tatjana Avšič-Županc	in/ali	Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Kraj in datum:

Ljubljana

15.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/990

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMŽL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki Nazaj

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki Nazaj

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR Nazaj

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006,106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. Nazaj

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. Nazaj

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. Nazaj

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Nazaj

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Nazaj

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. Nazaj

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a