

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/19



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-3626
Naslov projekta	Genetski faktorji, ki uravnavanja deficienco regulatornih celic pri boleznih s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom
Vodja projekta	22807 Peter Korošec
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4212
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	1613 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Regulatorne celice, kot so invariantne NKT celice, Th1 in Th2 celice ter T supresorske celice ključno vplivajo na T limfocitni oziroma imunski odziv in imajo pomembno vlogo pri različnih boleznih. Klinična vloga različnih genetskih faktorjev, ki vplivajo na diferenciacijo in dinamiko teh regulatornih celic, ni popolnoma poznana. Zato smo prospektivno med potekom bolezni pa tudi med terapijo preučili ekspresijo določenih genov in mikroRNA, pri katerih je predvsem iz živalskih modelov znano, da vplivajo na diferenciacijo oziroma

dinamiko regulatornih celic. Geni, ki smo jih izbrali za ekspresijsko analizo, so bili SAP, Fyn, SLAM, Ly108, VDR, FcεRI, pa tudi FOXP3, T-BET, GATA-3, Syk, PI3K in SHIP. Vključili smo tudi sledeče mikroRNA: miR-15b, miR-21, miR-150, miR-155, let-7b, miR-126, miR-9 in miR-19a. Kot model bolezni s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom smo si izbrali sarkoidozo, ki je sistemska bolezen, metodologijo pa smo preizkusili in ovrednotili tudi pri bolnikih na specifični imunoterapiji, pri bolnikih s pljučnim rakom in pri zdravih kontrolah. Pri bolnikih s sarkoidozo smo ekspresijo ugotavljali ob postavitvi diagnoze ob akutnem začetku bolezni, nato pa smo bolnike sledili in ekspresijo ugotavljali vsake tri mesece v obdobju enega leta in nato še čez 4 leta, kar sovпада z zaključkom projekta. Za bolnike s sarkoidozo smo ugotovili, da je ključna sprememba na nivoju regulatornih celic vezana na deficienco invariantnih NKT celic. Kot prva skupina na svetu smo pokazali, da z ugodnim potekom ob remisiji bolezni po štiriletnem spremljanju bolezni iNKT deficienca izzveni, vzrok za to pa so bile spremembe v ekspresiji SLAM, SAP in Fyn genov ter sprememb v miR-15b, miR-21 in miR-150 mikroRNA. Med specifično imunoterapijo so bile ključne spremembe opažene na nivoju genske ekspresije FcεRI za anafilaktični oziroma FOXP3, T-BET, GATA-3, Syk, PI3K in SHIP za ne-anafilaktični model. V primeru pljučnega raka pa so bile ključne spremembe opažene na nivoju let-7b in miR-126 mikroRNA.

ANG

T-cells with immunoregulatory properties, like invariant NKT cells, Th1 and Th2 cells and suppressor T cell, are critically involved in regulation of T lymphocyte response and may have a very important role in different diseases. However, the disease related role of a variety of genetic factors that might be involved in the differentiation and the dynamics of those regulatory cells is not completely understood. Therefore, we prospectively followed, during the clinical course and/or therapy, the expression of different genes and microRNA, which might be important for the development of those regulatory cells. For expression analysis we selected SAP, Fyn, SLAM, Ly108, VDR and FcεRI, as well as T-BET, GATA-3, Syk, PI3K and SHIP genes. We also included the following microRNAs: miR-15b, miR-21, miR-150, miR-155, let-7b, miR-126, miR-9 and miR-19a. As a disease model with dysregulated Th1 biased CD4 T lymphocyte response we selected a sarcoidosis, which is a systemic disease. Sarcoidosis patients were recruited in a prospective manner and first examined at diagnosis and then compared every 3 months up to 1 year and finally after 4 years. The methodology and selected genes and microRNAs were also tested and evaluated in patients treated with specific immunotherapy, in patients with lung cancer and in healthy controls. Our longitudinal study of sarcoidosis patients is the first one which showed that a disposal of iNKT deficiency due to an increase in expression of SAP, Fyn and SLAM signaling factors and changes in miR-15b, miR-21 in miR-150 microRNA characterizes the clinical remission of sarcoidosis. This was clearly showed at the 4-year endpoint, which was reached at the end of the project. On the other hand, during specific immunotherapy the key changes were observed at the level of gene expression of FcεRI receptor in the anaphylactic model and at the level of FOXP3, T-BET, GATA-3, Syk, PI3K and SHIP in non-anaphylactic model. In the case of lung cancer the key changes were observed at the level of let-7b and miR-126 microRNAs.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Regulatorne celice, kot so invariantne NKT (iNKT) celice, Th1 in Th2 celice ter T

supresorske celice ključno vplivajo na T limfocitni oziroma imunski odziv in imajo pomembno vlogo pri različnih boleznih. Klinična vloga različnih genetskih faktorjev, ki vplivajo na diferenciacijo in dinamiko teh regulatornih celic ni popolnoma poznana. Zato smo prospektivno med potekom bolezni, pa tudi med terapijo preučili ekspresijo določenih genov in mikroRNA, pri katerih je predvsem iz živalskih modelov znano, da vplivajo na diferenciacijo oziroma dinamiko regulatornih celic. Geni, ki smo jih izbrali za ekspresijsko analizo, so bili SAP, Fyn, SLAM, Ly108, VDR, FcεRI, pa tudi FOXP3, T-BET, GATA-3, Syk, PI3K in SHIP. Vključili smo tudi sledeče mikroRNA: miR-15b, miR-21, miR-150, miR-155, let-7b, miR-126, miR-9 in miR-19a. Kot model bolezni s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom smo si izbrali sarkoidozo, ki je sistemska bolezen, metodologijo pa smo preizkusili in ovrednotili tudi pri bolnikih na specifični imunoterapiji, pri bolnikih s pljučnim rakom in pri zdravih kontrolah.

Pri bolnikih s sarkoidozo smo najprej zaključili pljučni del, kjer smo v bronhoalveolarnem izpirku (BAL) pri 47 na novo diagnosticiranih in še nezdravljenih (kortikosteroidno naivnih) bolnikih s sarkoidozo in pri 8 kontrolah ugotavljali frekvenco pljučnih regulatornih Valpha24 Vbeta11 iNKT celic. Uporabili smo torej pretočno citometrijo in monoklonska protitelesa proti CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD45, CD16/56, TCR Valpha24 in Vbeta11. Ugotovili smo močno znižano frekvenco regulatornih iNKT celic v primerjavi s kontrolami. To znižanje je statistično značilno koreliralo s povečano limfocitozo v pljučih in povečanim deležem Th1 celic.

V poglavitni sarkoidozni prospektivni del projekta smo vključili 29 bolnikov in 37 kontrol. Ekspresijo različnih genetskih faktorjev, ki vplivajo na diferenciacijo in dinamiko regulatornih celic, kot so SAP, Fyn, SLAM, Ly108 in VDR geni ter miR-15b, miR-21 in miR-150 in miR-155, smo pri teh sarkoidoznih bolnikih najprej ugotavljali ob postavitvi diagnoze, torej ob akutnem začetku bolezni, ko so bili bolniki še nezdravljeni. Vzporedno smo vključili tudi zdrave kontrol. Metodologija je bila real-time RT-PCR na standardiziranih PAXgen vzorcih krvi. Bolnike in izbrane kontrole smo nato sledili in vsake tri mesece eno leto vzorčili. Sledil je dvoletni premor, nato pa končni odvzem po 4 letih od začetka bolezni, ki je sovpadal z zaključkom tega projekta. 4 letno spremljanje je bilo nujno potrebno da smo zagotovo prepričani, da so bolnik v remisiji. Merili smo tudi absolutne vrednosti regulatornih iNKT celic v krvi s pretočnim citometrom z Vα24 in Vβ11 monoklonskimi protitelesi in jih kvantificirali z mikropartikli. Osnovni rezultat v prvi točki je, da smo v krvi bolnikov s sarkoidozo ugotovili izrazito deficienco regulatornih iNKT celic, ki je bila povezana z znižano ekspresijo SAP/SLAM genov, pa tudi s spremenjeno ekspresijo miR-15b, miR-21 in miR-150 glede na zdrave kontrole. Po enem letu spremljanja smo prišli do presenetljivih rezultatov. Ugotovili smo, da se pri bolnikih, ki se odzovejo na terapijo oziroma pri tistih, pri katerih gre bolezen v spontano remisijo, nivo iNKT celic poviša vzporedno s primerljivo ekspresijsko SAP, Fyn ter SLAM dinamiko. Po drugi strani pa pri bolnikih z na terapijo neodzivno obliko bolezni po prvem letu do teh sprememb ne pride. Po štirih letih, ko se že večina bolnikov odzove na terapijo oziroma gre v spontano remisijo, se nivo iNKT celic poviša pri veliki večini bolnikov, spet z vzporedno primerljivo ekspresijsko SAP, Fyn in SLAM ter miR-15b, miR-21 in miR-150 dinamiko. Ti rezultati, kot prvi na svetu jasno nakazujejo izreden pomen regulatornih iNKT celic in ekspresije SAP/SLAM genov ter miR-15b, miR-21 in miR-150 za potek sarkoidoze, ki je modelna bolezen s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom.

Genetske faktorje, ki vplivajo na regulatorne celice, smo testirali tudi na anafilaktnem in ne-anafilaktnem imunoterapevtskem modelu. Ne-anafilaktni model smo izvedli

skupaj s sodelovanjem s tujim partnerjem iz Medicinske Fakultete v Zagrebu na Hrvaškem, ki je poskrbel za vzorčenje in izbiro bolnikov. Anafilaktični model smo izvedli skupaj s Pediatrično Klinikom v Ljubljani. Na teh dveh modelih smo validirali ugotavljanje dinamike genske ekspresije z real-time RT-PCR na standardiziranih PAX gen vzorcih krvi. Za anafilaktični model smo si kot tarčo izbrali FcεRI receptor. V to študijo smo vključili 60 odraslih in 48 otrok z različno shemo imunoterapije s strupom kožekrilcev. Ekspresijo smo spremljali pred pričetkom imunoterapije in tik pred uvedbo prve vzdrževalne doze. Ugotovili smo, da se pri različnih shemah imunoterapije ekspresija gena za FcεRI receptor različno zmanjša, v razponu od 34 do 100 % vključenih bolnikov. V ne-anafilaktičnem modelu smo testirali hipotezo, da genetski faktorji za regulatorne Th1, Th2 in T supresorske celice, pa tudi faktorji, povezani z IgE signalno potjo, lahko vplivajo na vzpostavitev tolerance med imunoterapijo z alergenom pršice. Vključili smo 43 bolnikov po uspešno zaključeni imunoterapiji (3-5 let terapije), 20 nezdravljenih bolnikov in 25 zdravih kontrol. Nivo mRNA za T-BET (Th1), GATA-3 (Th2) in FOXP3 (Tsup) transkripcijske faktorje ter FcεRI, Syk, PI3K in SHIP (IgE pot) smo prav tako kvantificirali z RT-PCR sistemom v realnem času na krvnih PAX gen vzorcih. Po imunoterapiji smo ugotovili povečanje T-BET in zmanjšanje GATA-3 in FOXP3 ekspresije. Prav tako se je zmanjšala ekspresija Syk ter PI3K kinaze, povečala pa se je ekspresija inhibitorne SHIP kinaze. Osnovni zaključek tega dela je, da imunoterapija z aeroalergeni inducira povišan nivo genetskih faktorjev, povezanih z regulatornimi Th1 celicami, ob tem pa zmanjša nivo genetskih faktorjev, povezanih z regulatornimi Th2 celicami.

Standardizacijo merjenja mikroRNA s kvantitativnim RT-PCR sistemom v realnem času smo izvedli na modelu pljučnega raka v sodelovanju s tujim partnerjem iz Medicinske Fakultete v Tuzli v BiH. Naša raziskovalna projektna skupina je postavila in validirala kvantitativno merjenje različnih mikroRNA (let-7b, miR-126, miR-9, and miR-19a) v različnih vzorcih, tuji partner pa je priskrbel za vzorčenje in izbiro bolnikov. Vključili smo 50 bolnikov in 45 kontrol. V primeru pljučnega raka so bile ključne spremembe opažene na nivoju let-7b in miR-126 mikroRNA. Postavljeno in uspešno stestirano mikroRNA metodologijo ter postopke pa smo nato za miR-15b, miR-21, miR-150 in miR-155 prenesli na naš prospektivni model spremljanja sarkoidoze.

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

Stopnja realizacije izvedenega projekta je odlična, rezultati so izjemni. Zaključili smo študijo pljučnih regulatornih celic v BAL-u pri sarkoidozi. Do konca leta 2011 in v začetku 2012 smo zaključili enoletno prospektivno spremljanje in analizo sarkoidoznih bolnikov. Konec leta 2013 in v začetku 2014 pa 4-letno spremljanje in analizo istih sarkoidoznih bolnikov. Vso metodologijo za ekspresijo genetskih faktorjev in mikroRNA, ki uravnavajo regulatorne celice, smo preizkusili in ovrednotili tudi pri bolnikih na specifični imunoterapiji, pri bolnikih s pljučnim rakom in pri zdravih kontrolah. Publiciranih je bilo že več izvirnih znanstvenih člankov in en pregledni znanstveni članek. V fazi publiciranja so še 3 članki.

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

Spremembe niso bile potrebne.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	26317273	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Regulatorne celice pri bolnikih s sarkoidozo kot model bolezni s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom	
	ANG	Regulatory cells in patients with sarcoidosis as a model of the disease with Th1-biased hyperactive CD4 response	
Opis	SLO	Pri na novo diagnosticiranih in še nezdravljenih (kortikosteroidno naivnih) bolnikih s sarkoidozo, ki smo si jih izbrali kot model bolezni s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T celičnim odzivom, smo ugotavljali frekvenco regulatornih Valpha24 Vbeta11 iNKT. Vključili smo 47 bolnikih in 8 kontrol. Pri vseh bolnikih in kontrolah smo izvedli tudi bronhoskopijo in vključili analizo bronhoalveolarnega izpirka (BAL). Za metodologijo smo uporabili pretočno citometrijo in monoklonska protitelesa proti CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD45, CD16/56, TCR Valpha24 in Vbeta11. Ugotovili smo močno znižano frekvenco regulatornih iNKT celic v primerjavi s kontrolami. To znižanje je statistično značilno koreliralo s povečano limfocitozo v pljučih in povečanim deležem CD4 Th1 celic.	
	ANG	We investigated the regulatory iNKT cells in 47 corticosteroid-naïve patients with sarcoidosis and in 8 control subjects. We used multi-parameter flow cytometry on bronchoalveolar lavage fluid. The frequencies of iNKT cells were significantly lower in patients with sarcoidosis in comparison to control subjects. Moreover, lower invariant NKT cell frequencies in patients with sarcoidosis significantly correlated with exaggerated BALF lymphocytosis and CD4 T cell response.	
Objavljeno v	BailliÆere Tindall; Respiratory medicine; 2010; Letn. 104, št. 4; str. 571-577; Impact Factor: 2.525; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.535; WoS: DQ, WE; Avtorji / Authors: Korošec Peter, Rijavec Matija, Šilar Mira, Kern Izidor, Košnik Mitja, Osolnik Katarina		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	29977049	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Kvantitativna real-time RT-PCR analiza ekspresije genetskih faktorje, ki vplivajo na regulatorne Th1, Th2 in T supresorske celice pri ne-anafilaktičnem modelu imunoterapije	
	ANG	Quantitative real-time RT-PCR analysis of genetic factors, which influence regulatory Th1, Th2 and T suppressor cells during non-anaphylactic model of immunotherapy	
Opis	SLO	V ne-anafilaktičnem modelu smo testirali hipotezo, da genetski faktorji za regulatorne Th1, Th2 in T supresorske celice, pa tudi faktorji, povezani z IgE signalno potjo, lahko vplivajo na vzpostavitev tolerance med imunoterapijo z alergenom pršice. Na tem modelu smo validirali ugotavljanje dinamike genske ekspresije z real-time RT-PCR na standardiziranih PAX gen vzorcih krvi. To smo izvedli v sodelovanju s tujim partnerjem iz Medicinske Fakultete v Zagrebu na Hrvaškem. Vključili smo 43 bolnikih po uspešno zaključeni imunoterapiji (3-5 let terapije), 20 nezdravljenih bolnikov in 25 zdravih kontrol. Kvantificirali smo nivo mRNA za T-BET (Th1), GATA-3 (Th2) in FOXP3 (Tsup) transkripcijske genske faktorje ter FcεRI, Syk, PI3K in SHIP (IgE pot). Po imunoterapiji smo ugotovili povečanje T-BET in zmanjšanje GATA-3 in FOXP3 ekspresije. Prav tako se je zmanjšala ekspresija Syk ter PI3K kinaze, povečala pa se je ekspresija inhibitorne SHIP kinaze. Osnovni zaključek je, da imunoterapija z aeroalergeni inducira povišan nivo genetskih faktorjev, povezanih z regulatornimi Th1 celicami, ob tem pa zmanjša nivo genetskih faktorjev, povezanih z regulatornimi Th2 celicami.	
		Our aim was to compare the quantitative expression levels of genetic	

		<p>factors, which influence regulatory Th1, Th2 and T suppressor cells in non-anaphylactic model of immunotherapy with HDM (mite). We also include the expression of components involved in IgE-mediated signaling. This study was done together with Medical Faculty of Zagreb, Croatia. Thirty-nine HDM-allergic patients who completed a 3- to 5-year course of HDM SCIT, 20 HDM-allergic controls and 25 healthy controls participated in the study. The mRNA levels of T-BET, GATA-3, FOXP3, FcεRI, Syk, PI3K and SHIP were quantified by real-time RT-PCR using PAXGen blood samples. Expression levels of FOXP3 and GATA-3 decreased and T-BET levels increased in both treated patients and in healthy controls compared to untreated patients. The IgE-mediated pathway kinases Syk and PI3K exhibited reduced expression, whereas SHIP phosphatase levels were elevated in both treated patients and healthy controls relative to untreated patients. This immunotherapy resulted in an up regulation of genetic factors significant for regulatory Th1-response and down regulation of genetic factors significant for regulatory Th2-response.</p>
	Objavljeno v	S. Karger; International archives of allergy and immunology; 2012; Vol. 159, iss. 3; str. 287-296; Impact Factor: 2.248;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.697; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Pevec Branko, Radulović Pevec Mira, Stipić Marković Asja, Batista Irena, Rijavec Matija, Šilar Mira, Košnik Mitja, Korošec Peter
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	30233305 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Kvantitativna real-time RT-PCR analiza ekspresije genetskih faktorjev pri anafilaktičnem modelu imunoterapije</p> <p><i>ANG</i> Quantitative real-time RT-PCR analysis of genetic factors in anaphylactic immunotherapy model</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Za anafilaktičnem modelu smo si kot tarčo izbrali FcεRI receptor. Na tem modelu smo validirali ugotavljanje dinamike genske ekspresije z real-time RT-PCR na standardiziranih zaporednih parnih PAX gen vzorcih krvi. Anafilaktični model smo izvedli skupaj s Pediatrično Klinikom v Ljubljani. V to študijo smo vključili 60 odraslih in 48 otrok z različno shemo imunoterapije s strupom kožekrilcev. Ekspresijo smo spremljali pred pričetkom imunoterapije in tik pred uvedbo prve vzdrževalne doze. Ugotovili smo, da se pri različnih shemah imunoterapije ekspresija gena za FcεRI receptor različno zmanjša, v razponu od 34 do 100 % vključenih bolnikov. Naši rezultati kažejo na desenzibilizacijo FcεRI poti po kratkotrajni imunoterapiji. Te prvič opisane spremembe so verjetno klinično pomembne za vzpostavitev zgodnjih varovalnih mehanizmov.</p> <p><i>ANG</i> Our aim was to evaluate whether the expression of FcεRI receptor have a role in the induction of short-term VIT protection. The methodology was based on quantitative real-time RT-PCR by using paired PAXGen blood samples. This study was done together with Pediatric Clinic in Ljubljana. We included 60 adults and 48 children. FcεRI gene expression was assessed at the beginning and just before the first maintenance dose (MD) of 100 µg of ultra-rush VIT (day 5) and at the beginning, during buildup, and just before the first MD of 70 µg and of 100 µg of semi-rush VIT (weeks 1-2 and 5). We showed that FcεRI gene expression was decreased in 34-100% of subjects, with different dynamics between VIT protocols. This suppression of FcεRI expression could be highly relevant for the development of early protective mechanisms.</p>
	Objavljeno v	Munksgaard; Allergy; 2012; Vol. 67, iss. 12; str. 1594-1600; Impact Factor: 5.883;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.697; A'': 1;A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Čelesnik Smodiš Nina, Vesel Tina, Rijavec Matija, Šilar Mira, Eržen Renato, Košnik Mitja, Kloft Žitnik S. E., Avčin Tadej, Korošec Peter

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	30144729	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Standardizacija merjenja mikroRNA z kvantitativnim RT-PCR sistemom v realnem času na modelu pljučnega raka
		<i>ANG</i>	Validation of quantitative microRNA measurement with real-time RT-PCR system in the lung cancer model
	Opis	<i>SLO</i>	Standardizacijo merjenja mikroRNA s kvantitativnim RT-PCR sistemom v realnem času smo izvedli na modelu pljučnega raka v sodelovanju s tujim partnerjem iz Medicinske Fakultete v Tuzli v BiH. Naša raziskovalna projektna skupina je postavila in validirala kvantitativno merjenje različnih mikroRNA (let-7b, miR-126, miR-9, and miR-19a) v različnih vzorcih, tuji partner pa je priskrbel za vzorčenje in izbiro bolnikov. Vključili smo 50 bolnikov in 45 kontrol. V primeru pljučnega raka so bile ključne spremembe opažene na nivoju let-7b in miR-126 mikroRNA.
		<i>ANG</i>	Our project group validated microRNA quantitative measurement methodology together with Medical Faculty of Tuzla BiH by including let-7b, miR-126, miR-9, and miR-19a evaluation in different samples of complex lung cancer model. We included 50 patients and 45 controls. We demonstrated significantly decreased expression levels of let-7b and miR-126 in tumor tissue and surrounding tissue in comparison to corresponding non-tumor tissue or lung tissue from the control group.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2012; Vol. 7, iss. 9; str. 1-10; Impact Factor: 3.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Jusufović Edin, Rijavec Matija, Keser Dragan, Korošec Peter, Sodja Eva, Iljazović Ermina, Radojević Zorica, Košnik Mitja	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	4586815	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Hereditarni angioedem v Sloveniji: štiri nove mutacije v genu SERPING1
		<i>ANG</i>	Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene.
	Opis	<i>SLO</i>	Hereditarni angioedem (HAE) je avtosomno dominantna genetska bolezen. Do HAE pride zaradi mutacij v C1 inhibitorju, genu SERPING1, kar privede do bodisi znižanih koncentracij C1 inhibitorja (HAE tipa I) ali sicer normalnih koncentracij nefunkcionalnega encima (HAE tip II). V Sloveniji smo ugotovili, da ima 9 družin HAE. Od tega smo 17 bolnikov iz osmih družin vključili v genetska analize. Genetska testiranja so vključevala določanje nukleotidnega zaporedja nekodirajočega eksona in 7 kodirajočih eksonov ter določanjem delecij/duplikacij celotnih eksonov z metodo MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification). Mutacijo, odgovorno za nastanek bolezni, smo ugotovili pri vseh bolnikih iz sedmih družin, pri čemer smo ugotovili tri že znane mutacije Gln67Stop (c.265C>T), Arg444Cys (c.1396C>T) in Arg444His (c.1397G>A) ter štiri nove mutacije Ser128Phe (c.449C>T), Glu429Lys (c.1351G>A), c.49delGinsTT in . Pri enem bolniku smo našli samo varianto g.566T>C (c.-21T>C) v homozigotni obliki, ki bi lahko bila odgovorna za nastanek bolezni. V naši raziskavi smo določili štiri nove mutacije v genu SERPING1, kar kaže na veliko heterogenost mutacij.
		<i>ANG</i>	Hereditary angioedema (HAE) is a autosomal dominant genetic disease. HAE is caused by mutations affecting the C1 inhibitor gene, SERPING1 and a nationwide survey identified nine unrelated families with HAE in Slovenia, among whom 17 individuals from eight families were recruited for genetic analyses. Genetic studies were carried out using PCR and sequencing to detect SERPING1 mutations in promoter, noncoding exon 1, the 7 coding exons, and exon-intron boundaries. Multiplex ligation-dependent probe

	ANG	amplification was performed in order to search for large deletions/duplications in SERPING1 gene. A mutation responsible for HAE was identified in patients from seven families with the disease. In HAE type I families, one previously reported substitution (Gln67Stop, c.265C>T) and four novel mutations were identified. The new mutations included two missense substitutions, Ser128Phe (c.449C>T) and Glu429Lys (c.1351G>A), together with two frameshift mutations, indel (c.49delGinsTT) and deletion (c.593_594delCT). Both families with HAE type II harbored the two well-known substitutions affecting the arginyl residue at the reactive center in exon 8, Arg444Cys (c.1396C>T) and Arg444His (c.1397G>A), respectively. In one patient only the homozygous variant g.566T>C (c.-21T>C) was identified. Our study identified four novel mutations in the Slovenian HAE population, highlighting the heterogeneity of mutations in the SERPING1 gene causing C1 inhibitor deficiency and HAE.
Objavljeno v		Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, issue 2; str. [1-6]; Impact Factor: 3.730; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.514; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Rijavec Matija, Korošec Peter, Šilar Mira, Zidarn Mihaela, Miljković Jovan, Košnik Mitja
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 Vodenje nacionalne sheme kakovosti alergološke diagnostike – IgEQAS
		ANG Management of the National Quality Assessment Scheme of IgE antibody measurements – IgEQAS
	Opis	SLO Doc. dr. Peter Korošec in sodelavci je od leta 2007 vodja nacionalne sheme kakovosti alergološke diagnostike merjenja specifičnih IgE protiteles (IgEQAS) v okviru Slovenske nacionalne sheme za zunanjo oceno kakovosti (SNEQAS). V kontrolo kakovosti je vključenih 16 slovenskih laboratorijev, torej vsi laboratoriji v Sloveniji, ki se ukvarjajo z merjenjem specifičnih in skupnih IgE. Kontrola se izvaja 4 x letno s po tremi alergeni in skupnimi IgE v vsakem ciklu.
		ANG Assoc Prof Peter Korošec and his group leading the National Quality Assessment Scheme of IgE antibody measurements (IgEQAS) within the frame of Slovenian National External Quality Assessment Scheme (SNEQAS) and through P3-0360 programme. The quality control include 16 Slovenian laboratories, which are involved in the measurement of specific and total IgE antibodies. The quality assessment scheme is carried out 4 times per year with three allergens and total IgE in each cycle.
	Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	Objavljeno v Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo; Zbornik; 2009; Str. 76; Avtorji / Authors: Korošec Peter
	Tipologija	1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	266030336 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Odzivnost bazofilcev in vzpostavitev imunske tolerance po zdravljenju s specifično imunoterapijo pri preobčutljivih za strup kožekrilcev
		ANG Basophil response and the induction of immune tolerance during immunotherapy in Hymenoptera venom allergic individuals
		Vodja projekta, doc. dr. Peter Korošec je bil mentor doktorandu dr. Renatu

	Opis	SLO	Erženu. Specifična imunoterapija je uspešna metoda zdravljenja bolnikov, ki so po piku kožekrilca doživeli težko sistemsko preobčutljivostno reakcijo. Verjetnost relapsa po končani specifični imunoterapiji je 10–15 %. Laboratorijskega testa, s katerim bi napovedovali vzpostavitev imunske tolerance po končani specifični imunoterapiji, ne poznamo. Edina metoda, s katero lahko ocenimo vzpostavitev imunske tolerance, je provokacijski test s pikom kožekrilca. V delu smo raziskali, ali s specifično imunoterapijo povzročene spremembe specifične odzivnosti bazofilcev odražajo vzpostavitev imunske tolerance.
		ANG	The project leader, doc. dr. Peter Korošec was a PhD mentor to Renato Eržen, M.D., PhD. Venom immunotherapy is the only effective prophylaxis for life- threatening reactions in patients allergic to Hymenoptera venoms. There is no in vitro test to predict the induction of long term tolerance in patients treated with venom immunotherapy. The only available clinically relevant method for evaluating the induction of tolerance after specific immunotherapy is the sting challenge test. The aim of this study was to investigate whether immunotherapy- induced changes in basophil responsiveness reflect a state of protection and the induction of tolerance.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	R. Eržen; 2013; 81 f.; Avtorji / Authors: Eržen Renato	
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
3.	COBISS ID	28263641	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razvoj novih znanstvenih in diagnostičnih celičnih metod ter postopkov
		ANG	Development of new diagnostic and research methods and procedures
	Opis	SLO	Člani projektne skupine so uvedli diagnostične metode za ugotavljanje specifične senzitivnosti bazofilcev s pretočno citometrijo. Metoda se uporablja za napoved tveganja za anafilaktične reakcije med imunoterapijo s strupom ose in/ali čebele, za ugotavljanje uspešnosti imunoterapije in v primeru negativnih drugih alergoloških testov. Metodo se uporablja tudi za alergološka diagnostična testiranja pri alergijah za zdravila in določeno hrano. Uporabljajo jo strokovnjaki oziroma strokovne skupine v več zdravstvenih zavodih izven države. COBISS ID 29842393, (28743129, 29193177, 27966169, 27154393, 26253785, 25699033, 23940057, 26355417, 28263641)
		ANG	Project team members developed and implemented the diagnostic method for measurement of basophil specific allergen sensitivity by flow cytometry. The method is used for prediction of systemic side effects of venom immunotherapy, for monitoring of the efficiency of venom immunotherapy and for testing in drug and some food allergies. The method is widely internationally recognized. COBISS ID 29842393, (28743129, 29193177, 27966169, 27154393, 26253785, 25699033, 23940057, 26355417, 28263641)
Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		
Objavljeno v	Humana Press; Anaphylaxis and hypersensitivity reactions; 2011; Str. 209-222; Avtorji / Authors: Košnik Mitja, Korošec Peter		
Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji		
4.	COBISS ID	28692953	Vir: COBISS.SI
		Patofiziološki mehanizmi in parametri spremljanja učinkovitosti specifične	

	Naslov	<i>SLO</i>	imunoterapije pri bolnikih s preobčutljivostjo na pršico hišnega prahu
		<i>ANG</i>	Patophysiological mechanisms and efficacy monitoring parameters of specific immunotherapy in patients with house dust mite hypersensitivity
	Opis	<i>SLO</i>	Vodja projekta, doc. dr. Peter Korošec je bil mentor doktorandu iz tujine (Zagreb, Hrvaška). Doktorat je bil uspešno zagovorjen julija 2011. Cilj disertacije je bilo spremljanje ekspresije regulatornih genov (geni FOXP3, T-BET, GATA-3, FcεRI, Syk, PI3K in SHIP) ter uporabnost pasivne IgE senzibilizacije, kot prediktor učinkovitosti, med imunoterpijo s pršico. Vključenih je bilo več kot 100 oseb. Ugotovil smo, da med uspešno imunoterapijo pride do spremembe bazalnega nivoja ekspresije različnih regulatornih genov, predvsem T-BET in GATA-3. Med imunoterapijo ni bilo zaznati dodatne senzibilizacije
		<i>ANG</i>	The project leader, doc. dr. Peter Korošec was a PhD mentor abroad in Croatia. The PhD was successfully finished in July 2011. Specific immunotherapy with house dust mite extracts is the effective method of allergy treatment, but its mechanisms are not completely understood. To confirm its efficacy, patients often need to be exposed to the allergen. The aims of this PhD thesis was to explore the changes in the basal expression of several regulatory genes, the mechanism of IgG4 blocking effect, and potentially dangerous new sensitizations to tropomyosin during therapy, and to evaluate the basophil passive sensitization test as a tool for prediction of clinical reactivity. The efficacy of the treatment of 56 patients was confirmed using standard follow-up methods (skin tests, total and specific IgE and IgG4 antibodies, nasal and conjunctival challenges, symptom scores). Expression of FOXP3, T-BET, GATA-3, FcεRI, Syk, PI3K, and SHIP genes was quantified by real-time polymerase chain reaction, and compared between 39 successfully treated and 20 non-treated patients, and 25 healthy subjects. Specific immunotherapy changes the basal expression of regulatory genes, which may be used for its efficacy follow-up. It does not induce new tropomyosin sensitizations. The basophil passive sensitization test is a valid tool for prediction of clinical reactivity.
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom	
	Objavljeno v	[B. Pevec]; 2011; XVII, 89 f.; Avtorji / Authors: Pevec Branko	
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija	
5.	COBISS ID	267984128	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Ekspresije angiogenih mikroRNA pri bolnikih s pljučnim rakom
		<i>ANG</i>	Expression of angiogenesis related mirRNA in lung cancer
	Opis	<i>SLO</i>	Študijo angiogenih mikroRNA s kvantitativnim RT-PCR sistemom v realnem času smo izvedli na modelu pljučnega raka v sodelovanju s partnerjem iz Medicinske Fakultete v Tuzli v BiH. Naša raziskovalna projektna skupina je postavila in validirala kvantitativno merjenje različnih mikroRNA (let-7b, miR-126, miR-9, and miR-19a) v različnih pljučnih vzorcih, tuji partner pa je priskrbel za vzorčenje in izbiro bolnikov. Vključili smo 50 bolnikov in 45 kontrol. V primeru pljučnega raka so bile ključne spremembe opažene na nivoju let-7b in miR-126 mikroRNA. Ti dve mikroRNA, ki delujeta anti-angiogensko sta bili v rakavem tkivu in bližnji oklici močno znižani in sta sovpadali s povečano vaskularizacijo in kratkim preživetjem.
			Angiogenesis is a critical event in the development, progression, and spread of various human cancers, including lung cancer. Molecular mechanisms that underlie the complex regulation of angiogenic processes are poorly understood. However, an increasing body of evidence indicates miRNAs as important regulators of tumor angiogenesis. Forceps biopsies were collected from tumor tissue, surrounding tissue, and non-tumor tissue from 50 NSCLC patients. Lung tissue samples from individuals with no clinical evidence of a cancerous disease served as controls.

	ANG	Immunohistochemical staining for Factor VIII was used to evaluate microvessel density (MVD). TaqMan® primer-probe sets were used in quantitative real-time RT-PCR reactions to determine expression levels of let-7b, miR-126, miR-9, and miR-19a. We demonstrated significantly higher MVD and decreased expression levels of let-7b and miR-126 in tumor tissue and surrounding tissue in comparison to corresponding non-tumor tissue or lung tissue from the control group. In addition, no differences in MVD and expression levels of both miRNAs between tumor tissue and surrounding tissue from NSCLC patients were observed. Low expression of both miRNAs correlated with high MVD and worse progression-free survival and overall survival. These observations strongly suggest similar molecular alternations within tumor tissue and surrounding tissue that comprise a specific microenvironment. Low expression of let-7b and miR-126 seems to have a possible anti-angiogenic role in lung tumor tissue and significantly correlates with worse survival outcomes for lung cancer patients. Moreover, the regulation of let-7b and miR-126 expression could have therapeutic potential because it could reduce tumor angiogenesis and therefore suppress tumor growth in lung cancer patients.
Šifra	D.10	Pedagoško delo
Objavljeno v	[E. M. Jusufović]; 2012; 102 str.; Avtorji / Authors: Jusufović Edin	
Tipologija	2.08	Doktorska disertacija

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

V fazi publiciranja so trenutno še trije članki. Prvi in najpomembnejši članek je povezan z dinamiko ekspresije genetskih faktorjev SAP, Fyn in SLAM, za katere smo ugotovili, da ključno vplivajo na regulatorne iNKT celice v obdobju štiriletnega spremljanja bolnikov s sarkoidozo. To štiriletno prospektivno spremljanje se je zaključilo šele ob koncu tega projekta in je bilo nujno potrebno, da smo zagotovo prepričani, da so bolniki res v remisiji. Ločeno se bo v drugem članku publicirala štiriletna dinamika mikroRNA, miR-21, miR-150 in miR-155, ki prav tako vplivajo na te regulatorne celice. Ti rezultati kot prvi na svetu nakazujejo izreden pomen regulatornih iNKT celic in ekspresije SAP/SLAM genov ter miR-15b, miR-21 in miR-150 za potek sarkoidoze, ki je modelna bolezen s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T-celičnim odzivom. V pripravi pa je še tretja publikacija, kjer smo analizirali polimorfizme genov SAP/SLAM poti na večji skupini bolnikov s sarkoidozo in jih primerjali z zdravimi kontrolami. Projektna skupina je v letu 2012 prijavila patent s področja imunološke diagnostike (1656-P107/12).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Rezultati tega projekta omogočajo nov biomarkerski dostop do zgodnje diagnostike in spremljanja sarkoidoze, verjetno pa tudi drugih bolezni s povečanim Th1 usmerjenim CD4 T-celičnim odzivom, in to predvsem preko regulatornih iNKT celic in ekspresije SAP, Fyn ter SLAM genov, pa tudi miR-21, miR-150 in miR-155 mikroRNA. Trenutno se za sarkoidozo uporablja le simptomatski tip terapije, ti rezultati pa jasno kažejo na nove možne terapevtske tarče, ki bi lahko regulirale tudi sam potek bolezni. Možen tarčni pristop bi bilo odpravljanje deficience iNKT celic, oziroma spodbujanje SAP/SLAM gensko ekspresijo in določenih mikroRNA. Zelo velik pomen za klinično ovrednotenje teh rezultatov je imelo to, da so se isti bolniki prospektivno spremljali več let, pa tudi validacija metodologije za kvantitativno spremljanje ekspresije in mikroRNA v parnih kliničnih vzorcih. Ti rezultati bodo pomembni tudi za študije polimorfizmov kandidatnih genov, ki sodelujejo pri predispoziciji za določene imunološke bolezni, tu gre predvsem za možne tarče v SAP/SLAM genih. Za razvoj znanosti bodo pomembna tudi nova spoznanja na nivoju regulatornih T-celic, predvsem v povezavi z imunoterapijo. Večina znanja o

funkciji regulatornih celic namreč izhaja iz različnih živalskih modelov, ta projekt pa je pomembno razjasnil njihovo dodatno klinično, pa tudi možno terapevtsko in aplikativno vrednost na več različnih kliničnih modelih.

ANG

The results of this project should enable a new biomarker approach to early diagnosis and monitoring of sarcoidosis, and probably other diseases with increased Th1-biased CD4 T-cell response, preferably through measurement of regulatory iNKT cells, the expression of SAP, Fyn and SLAM genes, and miR-21, miR-150 and miR-155 microRNA. This project should have also an important impact on possible new target therapy approaches either through promotion of iNKT cells and/or SAP/SLAM gene expression or targeting of the certain microRNA. For this study it was very important that same the patients were prospectively monitored for up to 4 years through the course of the disease, as well as that all the methodology either for quantitative monitoring of gene expression in paired samples or microRNA evaluation was validate on well-defined clinical models. These results will also be important for studies of polymorphisms of candidate genes involved in the predisposition to certain immunological diseases, especially in relation to SAP/SLAM gene pathway and for further understanding of the role of regulatory T-cells in different immunotherapy models. Namely, most of knowledge about the function of regulatory cells is derived from a variety of animal experiments and this project further and significantly clarify their role in some important immunological clinical models.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Velik pomen našega projekta je, da je integriral raziskave ekspresijskih in mikroRNA imunoloških parametrov ter nove tehnologije v širšem okolju, saj so se v posamezne dele projekta vključili tudi partnerji iz Hrvaške in BiH. Ta integracija je zaradi dostopa do večjega števila bolnikov omogočala tudi boljše raziskovalno konkurenčnost Slovenije v svetovnem merilu. Projekt je z več predstavitvami na strokovnih srečanjih omogočil tudi, da so najnovejši izsledki tega projekta čim hitreje dosegli slovenske zdravnike, kar pomaga k boljši strokovni informiranosti v slovenskem prostoru. Dobri raziskovalni rezultati tega projekta imajo zaradi več mednarodnih publikacij pomembno vlogo tudi v globalni promociji države. Zelo pomembno, za razvoj novih oblik terapije so nujno potrebne uspešne translacijske študije, kamor spada tudi ta projekt, kjer se znanje iz eksperimentalnih modelov prenese na klinične modele. Boljše razumevanje bolezenskega celičnega, ekspresijskega in mikroRNA ozadja ima veliko potencialno ekonomsko vrednost za Slovenijo, saj lahko omogoči razvoj novih tarčnih terapij, njihovo patentiranje in komercializacijo.

ANG

One of the key meanings of this project is that it introduce and integrate a research of novel expression and microRNA methodologies on clinical samples in the wider region, as in the individual parts of the project we also included partners from Medical Faculties in Croatia and Bosnia and Herzegovina. This integration has enabled us to include a greater number of patients, what was very important for better Slovenia's research competitiveness on a global immunological research scale and furthermore, these connections will be obviously also used in the further projects. In our project we also included several local presentations at professional meetings and that enable us that the latest results of the project and also the expertise has quickly reached the Slovenian professional medical community. Good research results of this project with several important international publications also play an important role in the global promotion of the Slovenia. Such translational studies are also very important for the development of new forms of target therapies. Thus a better understanding of the major regulatory cells in specific immunological disease, and the expression and microRNA background for cellular dysregulation has also a potential economic value for Slovenia, as it may enable the development of new target therapies, their patenting.

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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni 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 2013¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

V letu 2013 je projektna skupina kot prva izvedla genetsko analizo pri vseh slovenskih bolnikih s hereditarnim angioedemom (HAE) in določila štiri nove mutacije v genu SERPING1. HAE je genska avtosomno dominantna bolezen, za katero je značilno otekanje obraza, ustnic, jezika, grla, genitalij ali okončin in bolečine v trebuhu zaradi intraabdominalnega edema. Genetsko testiranje je uvedla tudi v rutinsko diagnostiko hereditarnega angioedema.

Vir: RIJAVEC, Matija, KOROŠEC, Peter, ŠILAR, Mira, ZIDARN, Mihaela, MILJKOVIČ, Jovan, KOŠNIK, Mitja. Hereditary angioedema nationwide study in Slovenia reveals four novel mutations in SERPING1 gene. PloS one, ISSN 1932-6203, Feb. 2013, vol. 8, issue 2, str. [1-6], ilustr. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0056712>, doi:

10.1371/journal.pone.0056712. [COBISS.SI-ID 4586815]

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

Peter Korošec

ŽIG

Kraj in datum: Golnik 14.4.2014

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/19

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](#)

⁸ 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 2013 (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/2014 v1.03

19-21-67-A2-61-BC-B3-02-29-AB-FE-14-75-6D-14-EE-F5-45-35-BD

Priloga 1

Schematic representation of SERPING1 gene and the mutations identified in Slovenian families with hereditary angioedema

