

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/10



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P3-0054
<b>Naslov programa</b>	Patologija in molekularna genetika
<b>Vodja programa</b>	2127 Nina Gale
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	28900
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2013
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

V predstopnjah (PIL) ploščatoceličnega karcinoma (PK) glave in vratu in materničnega vratu (CIN) smo iskali diagnostične in napovedne kazalce. Mednarodna študija 1444 bolnikov s PILv grlu je omogočila dopolnitev kriterijev Ljubljanske klasifikacije in pripravo novega predloga za klasifikacijo PIL. Različica PK, vretenastocelični karcinom (VCK) kaže izgubo dezmosomov in povečanje transkripcijskih dejavnikov, kar so značilnosti epiteljsko-mezenhimskega prehoda, ki je možen mehanizem nastanka VCK. To potrjuje tudi znižanje miR200 in miR205, izguba dezmosomskih in klasičnih kadherinov v VCK v primerjavi s PK. Verukozni karcinom (VK) kaže različno izražanje nekaterih mikroRNA, kadherinov, PTEN in p63 beljakovin v primerjavi s PK. Etiološko VK ni povezan z okužbo s HPV, enako verjetno ne invertirani papilomi (IP) nosne votline in PK iz IP. Izražanje napovednik kazalcev pri CIN - p16, Ki67 in ProExC omogoča vrednotenje stopnje CIN in razlikovanje med CIN in reaktivnimi spremembami epitelija.

Genetski in epigenetski dejavniki, ki vplivajo na razvoj in tveganje za nastanek dednih, poligenskih bolezni in raka, so v slovenski populaciji slabo raziskani. Razvili smo nove metodološke pristope za učinkovito genotipizacijo številnih genov, ki so pomembni pri poligenskih boleznih in raku.

Odkrili smo več novih in za slovensko populacijo značilnih mutacij, kar bo omogočilo populacijsko presejanje in prepoznavo novih članov družin z značilnimi genskimi spremembami. Pri raziskavi epigenetskih modifikacij smo odkrili številne nove gene, spremenjeno metilirane pri kolorektalnem raku, pri gliomih pa spremenjeno izražanje nekaterih dolgih nekodirajočih RNA. V sodelovanju s šestimi EU centri smo se vključili v primerjalno genetsko opredelitev populacij severne Italije in Slovenije. Rezultat je za določene regije pokazal večjo genomsko homozigotnost in povečano vezavno neravnovesje, kar nakazuje na izoliranost področij Furlanije-Juljske krajine in mejnih področij Slovenije v preteklosti.

Naše raziskave motenj humoralne imunosti navajajo, da je poleg tromboze s posledicami v patogenezi antifosfolipidnega sindroma enako pomembna neposredna okvara endotelijskih celic drobnega žilja s posledično trombotično mikroangiopatijo in smo v tem smislu predlagali dopolnitev sydnejskih diagnostičnih meril. Nadalje so rezultati raziskav potrdili hipotezo o pogostem prekrivanju imunopatogenetskih mehanizmov pri razvoju ledvičnih bolezni. Med neimunskimi boleznimi so doslej prve opravljene sistematične naše raziskave potrdile, da lahko amfilina kationska in lizosomotropna zdravila kot je klorokvin privedejo v ledvici do podobnih histomorfoloških sprememb kot pri hereditarni presnovni motnji v obliki Fabryjeve bolezni, ki smo jo na drugi strani obravnavali v sklopu mednarodne multicentrične študije. Pomemben je bil nadalje naš prispevek v mednarodni delovni skupini, ki je pripravila in predložila merila za diagnozo pomembne bolezni specifičnega okolja – balkanske endemske nefropatije.

ANG

We searched for diagnostic and prognostic indicators in precursor lesions (SIL) of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck and uterine cervix (CIN). An international study of 1444 patients with SIL of the larynx enabled supplementation of the Ljubljana classification and a new proposal for the classification of SIL. A variant of SCC, spindle cell carcinoma (SC), shows loss of desmosomes and increase in transcription factors, characteristics of epithelial-mesenchymal transformation, which is a possible mechanism of the occurrence of SC. This is also confirmed by reduction of miR200 and miR205, loss of desmosome and classical cadherins in SC in comparison with SCC. Verrucous carcinoma (VC) shows different expression of some microRNA, cadherins, PTEN and p63 proteins in comparison with SCC. Etiologically, VC is not related to HPV infection, and similarly also not inverted papillomas (IP) of the nasal cavity and SCC from IP. The expression of prognostic indicators of CIN – p16, Ki67 in ProExC enables assessment of the CIN stage and differentiation between CIN and reactive epithelial changes.

Genetic risk factors for hereditary, polygenic diseases and cancer in Slovenian population are not yet elucidated. We developed new methodological approaches for effective genotyping of many genes important for polygenic diseases and cancer. Epigenetic modifications are sometimes equally important. We discovered new genes that are methylated in colorectal cancer. In cooperation with six EU centers, we joined the comparative genetic characterization of populations of northern Italy and Slovenia. The genetic isolation and small effective population size of the village populations was manifested by higher levels of genomic homozygosity and increased linkage disequilibrium suggesting genetic isolation of some regions in Friuli-Venezia Giulia and Slovenia in the past. We have discovered several new and for the Slovenian population characteristic mutations. This will enable easier population screening and identification of new family members with particular genetic changes.

Our investigations of antibody-mediated immunity disorders suggest that in addition to thrombosis and its consequences direct injury of the small vessel endothelial cells evolving into thrombotic microangiopathy play equally important role, therefore we proposed adequate supplement of Sydney diagnostic criteria. Furthermore, the results of our investigations confirmed the hypothesis of frequent overlapping of immune mechanisms in development of kidney diseases. Among non-immune diseases, our first systematic studies confirmed that amphiphilic cationic lysosomotropic drugs such as chloroquine can cause similar histomorphologic changes as typically observed in patients with Fabry disease, which was the topic of the international multicenter study with our participation. A significant was our contribution in the international working group which prepared and proposed diagnostic criteria for Balkan endemic nephropathy, an important environmental disease of specific geographic area.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu<sup>2</sup>

SLO

### Sklop A. Karcinogeneza

V raziskavah karcinogeneze glave in vratu smo raziskali diagnostične in napovedne kazalce predstopenj raka ter etiologijo in patogenezo ploščatoceličnega raka glave in vratu vključno z njegovimi različicami ter raka materničnega vratu.

Mednarodna študija 1444 bolnikov s predstopnjami raka grla, od leta 1979 do 2010, je omogočila dopolnitev kriterijev Ljubljanske klasifikacije in pripravo novega predloga za morebitno enotno vrednotenje teh sprememb v mednarodnem prostoru. Dopolnili smo morfološke kriterije Ljubljanske klasifikacije in predlagali mednarodno ustrežnejšo terminologijo: skvamozne intraepitelijske spremembe blage in hude stopnje ter intraepitelijski rak. Rezultati te mednarodne študije so pokazali, da dopolnjena Ljubljanska klasifikacija omogoča visoko stopnjo ujemanja ocene nizko in visoko rizičnih sprememb ter intraepitelijskega karcinoma v grlu med patologi, kar je odločilno za napoved razvoja bolezni in ustrezno izbiro zdravljenja. Slovenski patologi smo študijo zasnovali in vodili. Pri iskanju napovednih označevalcev smo z imunohistokemično študijo dokazali, da beljakovina eIF-4E ni zanesljiv napovedni dejavnik prehoda intraepitelijskih sprememb v invazivni ploščatocelični karcinom grla (COBISS 25820121, 305005699). Študija različice ploščatoceličnega raka glave in vratu, vretenastoceličnega karcinoma kaže, da se spremeni sestava adherentnih stikov. Desmosomi izginejo, poveča se izražanje transkripcijskih dejavnikov, kar so značilnosti epitelijsko-mezenhimskega prehoda, ki je verjetno patogenetski mehanizem pri nastanku vretenastoceličnega karcinoma (COBISS 516498713, 251819865); to potrjuje tudi zmanjšanje izražanja miR-200 in miR-205, izguba dezmosomskih kadhedrinov in spremenjeno izražanje klasičnih kadhedrinov v vretenastoceličnem karcinomu v primerjavi s konvencionalnim ploščatoceličnim rakom (COBISS 28112089). Z raziskavo o nastanku verukoznega karcinoma smo z molekularno genetskimi metodami dokazali, da se izražanje nekaterih mikroRNA ter dezmosomskih kadhedrinov, PTEN in p63 beljakovin v verukoznem karcinomu značilno razlikuje od ploščatoceličnega raka glave in vratu. S sodobnimi metodami molekularne genetike smo dokazali, da humani virusi papiloma (HPV) nimajo vloge pri nastanku verukoznega karcinoma glave in vratu (COBISS 30460633, 30031833, 30461145). Okužba s HPV11 je bolj verjetno naključna kolonizacija kot pomemben etiološki dejavnik razvoja invertiranih papilomov nosne votline in razvoja ploščatoceličnega raka iz teh benignih tumorjev (COBISS 1155963).

Raziskava napovednih kazalcev raka materničnega vratu je pokazala, da so p16, Ki-67 in ProExC uporabni za vrednotenje stopnje cervikalne intraepitelijske neoplazije ter za razlikovanje med cervikalno intraepitelijsko neoplazijo in neneoplastičnimi atipijami ploščatega epitelijskega materničnega vratu. Med biološkimi označevalci ima pRb napovedno vrednost za prehod cervikalne intraepitelijske neoplazije v mikroinvazivni ploščatocelični karcinom (COBISS 516146457, 264004864).

### Sklop B. Genetske osnove nastanka bolezni

V zadnjih letih je na področju biologije tumorjev vedno bolj prepoznan pomen nekodirajoče regije genoma, predvsem dolgih nekodirajočih RNA (ang. long non-coding RNA, lncRNA) in mikroRNA (miRNA), ki pomembno vplivajo na uravnavanje izražanja številnih kodirajočih genov, tudi preko epigenetskih mehanizmov (COBISS 30890969). Te smo delno raziskali na primeru gliomov.

Analiza profilov izražanja lncRNA je pokazala skupno 74 lncRNA od 90 analiziranih, ki so pogosto izražene v vzorcih gliomov in 10 statistično značilnih za posamezno podskupino gliomov. To so lncRNA 7SL, Air, AntiPeg11, EgoA, HOTAIR, Zfas1, Jpx, Meg3, Meg9 in so predmet nadaljnjih raziskav (COBISS 30462169).

Raziskali smo epigenetske spremembe, ki vključujejo metilacijo promotorjev genov, modifikacijo histonov in dejavnike za preoblikovanje kromatina. Epigenetske modifikacije imajo pomembno vlogo pri uravnavanju izražanja genov in so v nekaterih primerih uporabni kot biomarker. Odkrili smo gene, ki so metilirani pri kolorektalnem raku, predvsem sta pomembna IGSF4 in TMEM25 (COBISS 30364633).

V sodelovanju s šestimi EU centri smo se vključili v natančnejšo genetsko karakterizacijo populacij severne Italije in Slovenije. V raziskavo je bilo vključenih 1310 oseb. Genotipizacijo smo za vsako osebo izvedli na več kot >145000 polimorfizmih enega nukleotida. Rezultat je za določene regije pokazal večjo genomsko homozigotnost in povečano vezavno neravnovesje, kar nakazuje na določeno izoliranost področij Furlanije-Juljske krajine in mejnih področij Slovenije v preteklosti (COBISS 30355673). Populacijska študija po posameznih Slovenskih regijah, s katero smo nadaljevali, kaže tudi na heterogeno genetsko strukturo današnje slovenske populacije. Analiza genetskih razmerij med slovensko in sosednjimi populacijami na osnovi kromosoma Y je pokazala pomembne genetske povezave slovenskega genetskega nabora z zahodnoslovanskimi populacijami. Primerjava različnih slovenskih pokrajin na osnovi kromosoma Y je razkrila nekatere posebnosti na mikrogeografski ravni v slovenskih pokrajinah, kot sta povišana frekvenca

haploskupine E1b1b1a1 (M78) v Beli krajini, kar bi lahko bila posledica naseljevanja Uskokov, in najvišji delež posameznih edinstvenih haplotipov pri gorenjski populaciji kot posledico večje izoliranosti v zgodovinskih obdobjih. Medpopulacijska analiza na osnovi kromosoma Y in mtDNA je pokazala pomembno genetsko povezanost slovenske populacije z zahodnoslovanskimi, še posebej s slovaško, s katero si deli največji delež haplotipov, kar nakazuje skupno predniško populacijo in (ali) pomemben pretok genov (COBISS 30722009). Z analizo mtDNA smo ugotovili 47 haploskupin in podhaploskupin, z najpogostejšimi H\*, H1\*, J1c, T2 in U5a. Primerjava različnih slovenskih pokrajin na osnovi mtDNA je razkrila statistično pomemben frekvenčni gradient haploskupine J1c, s frekvenčnim maksimumom pri primorski populaciji. Ta rezultat smo povezali z arheološkim horizontom – s kulturo "impresso", ki je značilnost zgodnjega neolitika slovenskega Krasa. To je nasploh prva tovrstna raziskava na slovenski populaciji (COBISS 31020505). Nadaljevali smo s temeljnimi raziskavami vloge kalcija v vretenčarski mrežnici in s prenosom bazičnih dognanj v predklinične projekte. Raziskave signalizacije in regulacije kalcija pri fotoreceptorjih vretenčarjev so delno pojasnile vlogo TRPM1 in TRPM4 kanalčkov (COBISS 30461013) ter potencialni mehanizem za nastanek glavkoma (COBISS 30461657). Preizkušamo nove pristope genske terapije na osnovi nanodelcev na živalskem modelu glodalcev in primatov, ki imajo fenotip starostne degeneracije makule (COBISS 30664153, 30522329).

### **Sklop C. Imunske in neimunske bolezni ledvic in ožilja**

Naše raziskave tradicionalno potekajo v povezavi med patologijo, laboratorijsko medicino in klinično prakso. Velik del raziskav je bil usmerjen v bolezni, ki jim je skupna motnja humoralne imunosti. Izvirna in pomembna je naša ugotovitev, da so poleg različnih faz tromboze tako pri primarnem kot pri sekundarnem antifosfolipidnem sindromu (APS) v sklopu sistemskega lupusa eritematozusa v ledvici in drugih organih značilne histopatološke spremembe različnih faz trombotične mikroangiopatije, ki sledijo okvari endoteljskih celic drobnega žilja (COBISS 25266137). Zato smo predlagali ustrezno dopolnitev splošno uveljavljenih sydnejskih diagnostičnih kriterijev.

Naše preliminarne ugotovitve potrjujejo hipotezo o pogosto prekrivajočih se imunopatogenetskih mehanizmih (anti-GBM, ANCA, imunskokompleksni) pri razvoju nekaterih avtoimunskih sistemskih in na ledvico omejenih bolezni (COBISS 30650841, 26214617, 27376857). Pri »čisti« anti-GBM bolezni so prevladovale akutne glomerulne spremembe iste starosti, kot so celični polmeseči ledvičnih telesc ter nekroza in eksudacija v glomerulih. V skupini bolnikov s sočasno anti-GBM in ANCA boleznijo smo pogosto ugotovili sočasno histološke spremembe različne starosti, tako akutne kot tudi kronične, kar je posledica kroničnega rekurentnega poteka zlasti ANCA bolezni. Preživetje ledvice je bilo najugodnejše pri prekrivanju imunskokompleksnega in anti-GBM glomerulonefritisa. Domnevamo, da je vzrok za to glomerulna proliferacija, ki konkurira ekstrakapilarni polmesečasti proliferaciji in preprečuje kolaps in posledično sklerozo glomerulov. Študija rebiopsij ledvic bolnikov z ANCA glomerulonefritisom je pokazala, da hude akutne destruktivne spremembe pustijo trajne brazgotinske posledice (COBISS 29589721). Sodelovali smo v mednarodni študiji, ki je dokazala visoko zanesljivost in občutljivost novega kemiluminiscenčnega testa, ki omogoča hitro ugotavljanje anti-GBM protiteles. Senzitivnost testa je bila 96,6%, njegova specifičnost pa 99,6 (COBISS 29415641).

Aktivno smo sodelovali v multicentrični mednarodni delovni skupini, ki je opredelila standardiziran sistem za ocenjevanje odlaganja sfingolipidov in histopatoloških sprememb v biopsijah ledvic pri odločitvah o uvedbi in spremljanju uspešnosti nadomestnega zdravljenja pri Fabryjevi bolezni (COBISS 27108825). Prve sistematične raziskave v svetu na biopsijskih vzorcih ledvic, ki jih je opravila naša raziskovalna skupina, potrjujejo, da je Fabryjevi bolezni podobna renalna fosfolipidoza lahko posledica zdravljenja revmatskih bolezni z amfifilnim kationskim lizosomotropnim zdravilom klorokvin (COBISS 27161049, 26676185).

Naše izkušnje o histopatologiji balkanske endemske nefropatije (BEN) so bile dragocen prispevek pri aktivni vključitvi v mednarodno delovno skupino za opredelitev kriterijev za diagnostiko in zgodnje odkrivanje te še vedno precej enigmatične bolezni določenega endemskega okolja (COBISS 28738521).

## **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

SLO

Raziskave PIL in PKGV smo dopolnili z bolniki do leta 2010 in potrdili pravilnost izbire morfoloških kriterijev Ljubljanske klasifikacije ter začeli z mednarodno študijo za poenotenje klasifikacije PIL. Začetni rezultati so pokazali, da eIF-4E ni zanesljiv označevalec prehoda PIL v invazivni PK, zato tega dela študije nismo nadaljevali. Izvirni so rezultati študije patogeneze VCK GV - značilnosti

epitelijsko-mezenhimskega prehoda so verjeten patogenetski mehanizem pri nastanku VCK. V različni PK VK smo dokazali molekularno genetske razlike v primerjavi s PKGV. V etiologiji VK in PK iz IP smo ugotovili, da okužba s HPV ni verjeten etiološki dejavnik, v nasprotju s PK v področju nebnic in korena jezika.

Pri tumorjih MV smo zaključili analizo bioloških označevalcev za oceno stopnje CIN; p16, ProExC in Ki-67 so pomembni za vrednotenje CIN in razlikovanje od neneoplastičnih sprememb, pRb pa ima napovedno vrednost za prehod CIN v PK.

Razvili in objavili smo inovativen pristop uporabe mikroRNA in oligo-DNA mikromrež z nizko gostoto s pomočjo katerih lahko naenkrat preiskujemo okoli 1000 mikroRNA ali 3060 genov. Ocenjujemo, da so bili cilji programa doseženi in da predstavljajo dobro osnovo za prenos nekaterih dosežkov v klinično prakso, ki v nekaterih primerih že potekajo, npr. molekularna diagnostika Usherjevega sindroma (Očesna klinika) in EGFR mutacij pri pljučnem raku (Onkološki inštitut). Objavili smo dve poglavji v uglednih mednarodnih monografijah (Non-coding RNAs (ncRNAs) in non-small cell lung cancer (NSCLC). V: Paquariello L (ur.). Non-small Cell Lung Cancer: New Research, (Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments). Hauppauge: Nova Science Publishers, 2013, str. 77-106. in MicroRNAs and lncRNAs as tumour suppressors. V: Cheng Y (ur.). Future Aspects of Tumor Suppressor Gene. Rijeka: InTech, 2013, str. 45-74.)

Na področju imunskih in neimunskih bolezni ledvic in ožilja so bili raziskovalni dosežki objavljeni v 10 izvirnih in enem preglednem znanstvenem članku ter predstavljeni na 17 vabljenih predavanjih, tudi na svetovnih in evropskih kongresih. Uvedli smo nove raziskovalne in diagnostične metode, zlasti na področju imunohistokemije in imunoserologije. Veliko naporov je bilo vloženo v urejanje arhiva ledvičnih biopsij. Pri tem smo se soočili s težavami zlasti pri zbiranju kliničnih podatkov, pomembnih za spremljanje poteka lopusnega glomerulonefritisa. Poglavitni dosežki so izvirne ugotovitve o trombotični mikroangiopatiji pri antifosfolipidnem sindromu, tako primarnem kot v povezavi s sistemskim lopusom eritematozusom, preliminarni izsledki o večtirnimi imunopatogenezi pri nekaterih oblikah glomerulonefritisa in prva potrditev iatrogene klorokvinske ledvične fosfolipidoze v sistematični biopsijski študiji. Nekatere preliminarne rezultate v zvezi z imunsko povzročeni glomerulonefritisi, zlasti IgA in anti-GBM, bo potrebno statistično potrditi na večji skupini bolnikov.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine<sup>4</sup>

Ni bilo sprememb.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	25820121	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sodobni pregled intraepitelijskih sprememb sluznice grla
		ANG	Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx
Opis	SLO	Ploščatocelične intraepitelijske spremembe (PIL) sluznice grla, ki so klinično navadno ocenjene kot levkoplakija ali kronični laringitis, ostajajo že desetletja najbolj sporne spremembe v patologiji grla, predvsem na področju klasifikacije, histološke diagnostike in zdravljenja. Nastanek teh sprememb se vzročno povezuje s kajenjem in prekomernim uživanjem alkohola, verjetno so povezane tudi z gastroezofagealno refluksno boleznijo. Okužba s humanim papiloma virusom etiološko verjetno ni pomembna za njihov nastanek. Histološka klasifikacija SIL ostaja osrednje vprašanje, saj ni enotnih histoloških kriterijev za oceno posameznih stopenj PIL. V prispevku so ocenjene tri klasifikacije: sistem displazije, Ljubljanska klasifikacija in dvostopenjska klasifikacija skvamozne intraepitelijske neoplazije. Najpomembnejše vprašanje pri sistemu SIL je prehod v invazivni ploščatocelični karcinom. V literaturi so opisani nasprotujoči podatki zaradi neenotnih morfoloških ocen in uporabe različnih klasifikacij. Kliniki imajo pogosto težave pri izboru najustreznejšega zdravljenja za posamezno obliko SIL. Prehod iz normalnega epitelijskega v posamezne oblike	

		<p>SIL in invazivni ploščatocelični karcinom je dolgotrajen proces s kopičenjem genetskih sprememb, ki vodijo v klonalno proliferacijo spremenjenih epitelijskih celic. Kljub številnim raziskavam na področju karcinogeneze grla še vedno ne poznamo genetskih označevalcev za zanesljivo diagnozo in napoved razvoja bolezni.</p>
	ANG	<p>Squamous intraepithelial lesions (SILs) of the larynx, clinically usually defined as leukoplakia and chronic laryngitis, have remained the main controversial topic in laryngeal pathology for decades as regards classification, histological diagnosis and treatment. SILs are caused by smoking and alcohol abuse. There is also mounting evidence that gastroesophageal reflux is a potential aetiological factor. Human papillomavirus infection seems to play little if any role in laryngeal carcinogenesis. Histological classification of SILs is the central disputed aspect of these lesions. There are as yet no generally accepted criteria for histological grading of laryngeal SILs. Three currently used classifications of SILs are reviewed here: the dysplasia system, the Ljubljana classification and the binary system of squamous intraepithelial neoplasia. One of the most important issues of SILs is the risk of malignant transformation. Data in the literature are controversial because of inconsistent use of morphological criteria in different classifications. It is often difficult for clinicians to agree on the most appropriate therapeutic option for a particular grade of SIL that has been diagnosed. Transition from normal epithelium to SILs and squamous cell carcinoma is related to progressive accumulation of genetic changes leading to a clonal population of transformed epithelial cells. Despite extensive research into these genetic changes in laryngeal carcinogenesis, reliable genetic markers with diagnostic and prognostic value are still lacking.</p>
	Objavljeno v	<p>Blackwell Scientific Publications; Histopathology; 2009; Letn. 54, št. 6; str. 639-656; Impact Factor: 3.855; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.409; A': 1; WoS: DR, TM; Avtorji / Authors: Gale Nina, Michaels Leslie, Luzar Boštjan, Poljak Mario, Zidar Nina, Fischinger Janez, Cardesa Antonio</p>
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	28112089 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Zmanjšano izražanje mikroRNA družine miR-200 in miR-205 ter spremenjeno izražanje klasičnih dezmosomskih kadherinov pri vretenastoceličnem karcinomu glave in vratu - značilnost epitelijsko-mezenhimskega prehoda</p>
		<p><i>ANG</i> Down-regulation of microRNAs of the miR-200 family and miR-205, and an altered expression of classic and desmosomal cadherins in spindle cell carcinoma of the head and neck-hallmark of epithelial-mesenchymal transition</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> MikroRNA so majhne nekodirajoče molekule RNA, ki na posttranskripcijskem nivoju uravnavajo delovanje genov. Eksperimentalno so dokazali, da družina miR-200 in miR-205 uravnava epitelijsko-mezenhimijski prehod, ki je domneven patogenetski mehanizem nastanka VKGV. V raziskavi smo analizirali izražanje mikroRNA pri VKGV v primerjavi s konvencionalnim PK s podobnih mest nastanka in stadijev. Analizirali smo tudi izražanje klasičnih in dezmosomskih kadherinov, ki so pomembne tarče pri epitelijsko-mezenhimijskem prehodu. V raziskavo smo vključili 45 VKKV in 45 PKGV. Za izražanje mikroRNA smo uporabili PCR v realnem času in za prikaz klasičnih (E in N kadherin) in dezmosomskih kadherinov imunohistokemijo. Ugotovili smo zmanjšano izražanje družine miR-200 in miR-205, izgubo dezmosomskih kadherinov in spremenjeno izražanje klasičnih kadherinov pri VKGV v primerjavi s konvencionalnim PKGV. Zmanjšano izražanje družine miR-200 in miR-205 pomembno podpira domnevno vlogo epitelijsko-mezenhimijskega prehoda pri VKGV. Ti</p>



		<p>mikroRNA delujejo na transkripcijske represorje, ki so bili v naših VKGV prekomerno izraženi, tako na nivoju mRNA kot proteinov. Rezultat ni samo spremenjeno izražanje klasičnih kadhedinov v adherentnih stikih, ampak tudi popolna izguba dezmosomskih kadhedinov.</p>
	ANG	<p>MicroRNAs are small, noncoding RNAs that regulate gene expression by posttranscriptional regulation of target genes. miR-200 family and miR-205 have been shown experimentally to regulate epithelial-mesenchymal transition. As epithelial-mesenchymal transition is the postulated pathogenetic mechanism in spindle cell carcinoma, we analyzed the expression of these microRNAs in spindle cell carcinoma of the head and neck in comparison to conventional squamous cell carcinoma of similar location and stage. We also analyzed the expression of classic and desmosomal cadherins, which are believed to be important targets during epithelial-mesenchymal transition. Forty-five cases of spindle cell carcinoma and 45 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck were analyzed using real-time polymerase chain reaction for microRNAs, and immunohistochemistry for classic cadherins (E- and N-cadherins) and desmosomal cadherins. We found a significant down-regulation of the miR-200 family and miR-205, loss of desmosomal cadherins, and an altered expression of classic cadherins in spindle cell carcinoma in comparison to squamous cell carcinoma. Down-regulation of the miR-200 family and miR-205 strongly supports the postulated role of epithelial-mesenchymal transition in spindle cell carcinoma. These microRNAs act on transcription repressors that were also up-regulated in our cases of spindle cell carcinoma, both on mRNA and on protein levels. The result is not only an altered expression of classic cadherins in adherens junctions but also a complete loss of desmosomal cadherins.</p>
	Objavljeno v	W. B. Saunders Co.; Human pathology; 2011; Vol. 42, issue 4; str. 482-488; Impact Factor: 2.876; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.44; A': 1; WoS: TM; Avtorji / Authors: Zidar Nina, Boštjančič Emanuela, Gale Nina, Kojc Nika, Poljak Mario, Glavač Damjan, Cardesa Antonio
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	30031833 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Spremenjeno izražanje mikroRNAs miR-21, miR-31, miR-203, miR-125a-5p in miR-125b ter blejakovin PTEN in p63 pri verukoznem karcinomu glave in vratu</p> <p>ANG Differential expression of microRNAs miR-21, miR-31, miR-203, miR-125a-5p and miR-125b and proteins PTEN and p63 in verrucous carcinoma of the head and neck</p>
	Opis	<p>SLO Cilji: Analizirati izražanje mikro RNA miR-21, miR-31, miR-203, miR-125a-5p in miR-125b ter proteinov PTEN in p63 v verukoznem karcinomu (VK) glave in vratu. Metode in rezultati: Raziskava je vključevala trideset vzorcev VK, petdeset primerov običajnega ploščatoceličnega karcinoma (PK) in trideset vzorcev normalnega epitelija glave in vratu. Izražanje mikro RNA v vzorcih smo analizirali z metodo verižne reakcije s polimerazo v realnem času, izražanje proteinov pa z imunohistokemijo. V primerjavi z normalnim epitelijem je bila raven miR-21 zvišana tako v VK kot v PK, raven miR-31 pa je bila zvišana v VK ter v dobro/zmerno diferenciranem PK. Raven miR-203 je bila zvišana v VK, medtem ko je bila v PK nespremenjena ali znižana. Raven miR-125a-5p in miR-125b je bila znižana v VK in nespremenjena v PK. Raven proteina PTEN je bila znižana tako v VK kot v PK, raven proteina p63 pa je bila znižana v VK in zvišana v PK. Ugotovili smo značilno negativno korelacijo med diferenčnim izražanjem p63 ter miR-21 in miR-203 v VK. Sklepi: Razlike v izražanju preučevanih molekul med VK, PK in normalnim epitelijem nakazujejo povezavo teh molekul z nastankom in klinično-patološkimi značilnostmi VK. Nekatere</p>

		izmed preučevanih molekul, predvsem miR-125b, miR-203 in p63, so potencialno uporabne v diagnostiki VK.
	ANG	Aims: To investigate the expression of microRNAs miR-21, miR-31, miR-203, miR-125a-5p and miR-125b and proteins phosphatase and tensin homologue (PTEN) and p63 in verrucous carcinoma (VC) of the head and neck. Methods and results:Thirty cases of VC, 50 cases of conventional squamous cell carcinoma (SCC) and 30 samples of normal epithelium of the head and neck were included. Real-time polymerase chain reaction and immunohistochemistry were used to analyse the expression of microRNAs and proteins, respectively. In comparison to normal epithelium, miR-21 was overexpressed in both VC and SCC and miR-31 was overexpressed in VC and in well- and moderately differentiated SCC. Levelsof miR-203 were elevated in VC but unaltered or reduced in SCC, and levels of miR-125a-5p and miR-125b were reduced in VC but unaltered in SCC. PTEN was down-regulated in both VC and SCC, whereas p63 was down-regulated in VC but up-regulated in SCC. Differential expression of p63 in VC correlated inversely with the expression of miR-21 and miR-203. Conclusions: Differences between VC, SCC and normal epithelium in expression profiles of investigated molecules indicate their association with the pathogenesis and clinicopathological characteristics of VC. Our results suggest that some microRNAs and proteins, particularly miR-125b, miR-203 and p63, might be useful in the diagnosis of VC.
	Objavljeno v	Blackwell Scientific Publications; Histopathology; 2012; Vol. 61, iss. 2; str. 257-265; Impact Factor: 2.857;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.638; A': 1; WoS: DR, TM; Avtorji / Authors: Odar Katarina, Boštjančič Emanuela, Gale Nina, Glavač Damjan, Zidar Nina
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	30428889 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO MikroRNAs in kalcijeva ATPaza-2 sarkoplazemskega retikuluma pri bolnikih s srčnim infarktom: izražanje in bioinformatična analiza
		ANG MicroRNAs and cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase-2 in human myocardial infarction
	Opis	SLO Uvod. Kalcijeva ATPaza-2 sarko(endo)plazemskega retikuluma (SERCA2) ima eno izmed osrednjih vlog pri kontraktlnosti srca. V miokardnem infarktu (MI) imata oba, mRNA in protein SERCA2 znižano izražanje, vendar korelacija med njunim izražanjem ni bila vedno pokazana. Mikro RNA (miRNA) delujejo tako, da se vežejo na 3'-UTR mRNA in zavirajo translacijo mRNA v protein, tako v fizioloških kot patoloških pogojih, kot so normalno delovanje srca ter bolezn srca in ožilja. Eden od ciljev naše raziskave je bil identificirati miRNA, ki bi lahko delovale na izražanje proteina SERCA2 v human MI. Rezultati. Predpostavka vezave miRNA na mRNA SERCA2 je bila narejena s 4 različnimi predikcijskimi algoritmi (TargetScan, PicTar, miRanda and mirTarget2). Na ta način smo identificirali 213 miRNA s potencialnim delovanjem na mRNA SERCA2. Vsi vzorci infarciranega in pripadajočega neprizadetega miokarda bolnikov z MI (6) so bili shranjeni tako, da so bili fiksirani v formalinu in vklopljeni v parafin (FFPE) in shranjeni v RNAlater. V predelu infarkta v primerjavi s pripadajočim neprizadetim miokardom smo z metodo western blot pokazali znižano izražanje proteina SERCA2 ter z analizo izražanja z mikromrežami spremenjeno izražanje 43 miRNA. Programa TAM in miRNApath smo uporabili za anotacijo 43 miRNA s spremenjenim izražanjem in s tem identificirali 18 funkcionalnih in 21 bolezenskih stanj povezanih s boleznimi srca ter povezavo polovice miRNA s spremenjenim izražanjem s proteinom SERCA2. Za 10 miRNA, ki so pri analizi z mikromrežami pokazale zvišano izražanje (miR-122, miR-320a/b/c/d, miR-574-3p/-5p, miR-199a, miR-140 in miR-483), smo z algoritmi RNA22 in RNAfold izračunali prosto energijo vezave miRNA: mRNA in robnega območja predpostavljene vezave



		<p>(možnost nastanka sekundarnih struktur). Devet miRNA s spremenjenim izražanjem iz analize z mikromrežami smo uporabili za validacijo s qPCR (miR-21, miR-122, miR-126, miR-1, miR-133, miR-125a/b in miR-98). Na osnovi rezultatov qPCR smo izvedli primerjavo med tkivi FFPE in RNAlater, med uporabo interkalatnega barvila SybrGreen in sekvenčno-specifičnimi sondami TaqMan, ter med uporabo različnih referenčnih genov.</p> <p>Zaključek. S kombinacijo vseh rezultatov smo uspeli identificirati določene miRNA kot potencialne regulatorje SERCA2, vendar so za potrditev potrebne nadaljnje funkcijske študije. Z uporabo qPCR smo potrdili spremenjeno izražanje devetih miRNAs v humanem MI in pokazali, da je pristop normalizacije pri analizi s qPCR pomemben za analizo izražanja miRNA v humanem MI.</p>
	ANG	<p>Background: Cardiac sarco(endo)plasmic reticulum calcium ATPase-2 (SERCA2) plays one of the central roles in myocardial contractility. Both, SERCA2 mRNA and protein are reduced in myocardial infarction (MI), but the correlation has not been always observed. MicroRNAs (miRNAs) act by targeting 3'-UTR mRNA, causing translational repression in physiological and pathological conditions, including cardiovascular diseases. One of the aims of our study was to identify miRNAs that could influence SERCA2 expression in human MI. Results: The protein SERCA2 was decreased and 43 miRNAs were deregulated in infarcted myocardium compared to corresponding remote myocardium, analyzed by western blot and microRNA microarrays, respectively. All the samples were stored as FFPE tissue and in RNAlater. miRNAs binding prediction to SERCA2 including four prediction algorithms (TargetScan, PicTar, miRanda and mirTarget2) identified 213 putative miRNAs. TAM and miRNAPATH annotation of deregulated miRNAs identified 18 functional and 21 diseased states related to heart diseases, and association of the half of the deregulated miRNAs to SERCA2. Free-energy of binding and flanking regions (RNA22, RNAfold) was calculated for 10 up-regulated miRNAs from microarray analysis (miR-122, miR-320a/b/c/d, miR-574-3p/-5p, miR-199a, miR-140, and miR-483), and nine miRNAs deregulated from microarray analysis were used for validation with qPCR (miR-21, miR-122, miR-126, miR-1, miR-133, miR-125a/b, and miR-98). Based on qPCR results, the comparison between FFPE and RNAlater stored tissue samples, between Sybr Green and TaqMan approaches, as well as between different reference genes were also performed. Conclusion: Combining all the results, we identified certain miRNAs as potential regulators of SERCA2; however, further functional studies are needed for verification. (Abstract truncated at 2000 characters)</p>
	Objavljeno v	BioMed Central; BMC genomics; 2012; Vol. 13; str. 1-14; Impact Factor: 4.397; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.864; A': 1; WoS: DB, KM; Avtorji / Authors: Boštjančič Emanuela, Zidar Nina, Glavač Damjan
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	27108825 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Sistem ocenjevanja ledvične patologije pri Fabryjevi bolezni: poročilo mednarodne skupine za študij Fabryjeve nefropatije (ISGFN)</p> <p>ANG Scoring system for renal pathology in Fabry disease: ??????????????</p>
		<p>Uvod. Pri Fabryjevi nefropatiji je pomanjkljivost alfa-galaktozidaze vzrok za kopičenja glikosfingolipidov v vseh ledvičnih celicah, proteinurijo in napredujočo ledvično okvaro. Metode: Mednarodna skupina nefrologov iz 11 centrov je zbrala odrasle bolnike s Fabryjevo boleznijo in patologi so ocenili histološke spremembe v biopsijah ledvic. Pregledali so 59 primerov Fabryjeve nefropatije in z modificirano Delphi tehniko razvili standardiziran sistem ocenjevanja. Vsak primer so neodvisno od kliničnih podatkov ocenili vsaj trije patologi in oblikovana je bila povprečna ocena. Rezultati: Ocenili smo 35 moških (povprečna starost 36,4 leta) in 24 žensk (povprečna</p>

Opis	SLO	<p>starost 43,9 let), ki so večinoma imeli klinično blago Fabryjevo nefropatijo. Povprečni serumski kreatinin je bil 1,3 mg/dl (114,9 micromol/l); ocenjena glomerulna filtracija je bila 81,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in razmerje med beljakovinami v urinu in kreatininom je bilo 1,8 g/g (122,0 mg/mmol). Moški so imeli več vakuolizacije podocitov v svetlobni mikroskopiji in vključkov glikosfingolipidov v poltankih rezinah kot ženske. Moški so imeli tudi značilno več vključkov v proksimalnih tubulih, peritubulnih kapilarah in intimi žil. Arterioloahialinoza je bila podobna, vendar je bilo pri ženskah značilno več hialinoze arteriol. Stopnja kronične ledvične bolezni je korelirala z arterijsko in glomerulno sklerozo. Znantne spremembe, ki so vključevale segmentno in globalno sklerozo ter intersticijsko fibrozo, so bile izražene celo pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 1.-2. stopnje z minimalno proteinurijo. Zaključki: Razvoj standardiziranega sistema za ocenjevanje tako bolezenskih specifičnih sprememb, kot so spremembe povezane z lipidnimi vključki, kot tudi splošnih napredujočih sprememb, kot sta fibroza in sklerozo, je pokazal spektrum histološke slike celo pri zgodnjih stadijih Fabryjeve nefropatije. Te ugotovitve potrjujejo vlogo ledvične biopsije pri ocenjevanju Fabryjeve nefropatije, tudi s klinično blago boleznijo.</p>
	ANG	<p>Background: In Fabry nephropathy, alpha-galactosidase deficiency leads to accumulation of glycosphingolipids in all kidney cell types, proteinuria and progressive loss of kidney function. Methods: An international working group of nephrologists from 11 Fabry centres identified adult Fabry patients, and pathologists scored histologic changes on renal biopsies. A standardized scoring system was developed with a modified Delphi technique assessing 59 Fabry nephropathy cases. Each case was scored independently of clinical information by at least three pathologists with an average final score reported. Results: We assessed 35 males (mean age 36.4 years) and 24 females (43.9 years) who mostly had clinically mild Fabry nephropathy. The average serum creatinine was 1.3 mg/dl (114.9 micromol/l); estimated glomerular filtration rate was 81.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (2) and urine protein to creatinine ratio was 1.08 g/g (122.0 mg/mmol). Males had greater podocyte vacuolization on light microscopy (mean score) and glycosphingolipid inclusions on semi-thinsections than females. Males also had significantly more proximal tubule, peritubular capillary and vascular intimal inclusions. Arteriolar hyalinosis was similar, but females had significantly more arterial hyalinosis. Chronic kidney disease stage correlated with arterial and glomerular sclerosis scores. Significant changes, including segmental and global sclerosis, and interstitial fibrosis were seen even in patients with stage 1-2 chronic kidney disease with minimal proteinuria. Conclusions: The development of a standardized scoring system of both disease-specific lesions, i.e. lipid deposition related, and general lesions of progression, i.e. fibrosis and sclerosis, showed a spectrum of histologic appearances even in early clinical stage of Fabry nephropathy. These findings support the role of kidney biopsy in the baseline evaluation of Fabry nephropathy, even with mild clinical disease. (Abstract truncat</p>
Objavljeno v	Springer-Verlag New York; Springer; Nephrology, dialysis, transplantation; 2010; Letn. 25, št. 7; str. 2168-2177; Impact Factor: 3.564; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.26; A': 1; WoS: YP, ZA; Avtorji / Authors: Fogo Agnes B., Bostad Leif, Svarstad Einar, Ferluga Dušan	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

Družbeno-ekonomski dosežek
----------------------------

1.	COBISS ID	28232153	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Diagnostična patologija: glava in vrat	
		<i>ANG</i> Diagnostic pathology: head and neck	
	Opis	<i>SLO</i> Knjiga Diagnostična patologija: glava in vrat ima 10 poglavij: Nosna votlina in obnosne votline, Žrelo, Grlo in sapnik, Ustna votlina, Žleze slinavke, Čeljust, Uho in temporalna kost, Vrat, Ščitnica in Obščitnice. Avtorji smo v knjigo vključili kar najbolj obsežen pregled patologije glave in vratu, v obliki, ki omogoča hiter dostop do ustreznih in najnovejših podatkov, z bogatimi ilustracijami, ki omogočajo uporabnikom, da ustrezno opredelijo patološko spremembo v posameznih organih	
		<i>ANG</i> Diagnostic Pathology: Head and Neck is organized into 10 sections including Nasal Cavity and Paranasal sinuses, Pharynx, Larynx and Trachea, Oral Cavity, Salivary Glands, Jaw, Ear and Temporal Bone, Neck, Thyroid Gland and Parathyroid Gland. The intent of the authors was to provide as comprehensive review of the head and neck pathology as possible, in a format that allows for easy access of pertinent and update information, richly illustrated, that allow the user to arrive at an accurate diagnosis.	
	Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige	
	Objavljeno v	Amirsys; 2011; [1075 str.]; Avtorji / Authors: Thompson Lester D. R., Wenig Bruce M., Nelson Brenda L., Müller Susan, Gannon Francis H., Torske Kevin R., Cassarino David, Gale Nina	
	Tipologija	2.01 Znanstvena monografija	
2.	COBISS ID	30500569	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Skvamozne intraepitelijske spremembe na sluznici grla: predlog modificirane klasifikacije	
		<i>ANG</i> Laryngeal squamous intraepithelial lesions: proposal of a modified classification	
	Opis	<i>SLO</i> Vabljen predavanje je bilo predstavljeno na XXIX. Mednarodnem kongresu Internacionalne akademije za patologijo, Cape Town, 30. 9.-5. 10 2012. Skvamozne intraepitelijske lezije (SILs) na sluznici grla ostajajo ena najbolj spornih tem v patologiji grla. Še vedno ni soglasja za terminologijo, histološko klasifikacijo in zdravljenje posameznih oblik SILs. Za dosego dogovora, ki bi izboljšal sodelovanje med patologi in kirurgi, in omogočal primerljivost rezultatov zdravljenja, smo predlagali modificirano histološko tristopenjsko klasifikacijo: SILs nizke stopnje, SILs visoke stopnje in intraepitelijski karcinom. Morfološki kriteriji predlagane klasifikacije imajo za osnovo Ljubljansko klasifikacijo, pri kateri se posamezne stopnje SIS ujemajo s pričakovanim razvojem bolezni.	
		<i>ANG</i> Invited lecture was presented at the XXIX International Academy of Pathology International Congress, Cape Town, Sept. 30 - Nov. 5, 2012. Laryngeal squamous intraepithelial lesions (SILs) remain one of the most controversial topics in laryngeal pathology. There is no general agreement about terminology, histological classification and treatment. To move towards a classification that promotes effective communication between pathologists and surgeons, and allows meaningful comparison of the results of treatment, we have proposed a modified, three grade, histological classification into low-grade SILs, high-grade SILs and carcinoma in situ. This classification is based on the morphological criteria of the Ljubljana classification, supported by evidence of differences in the behavior of these diseases in a large prospective study.	
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Gale Nina, Zidar Nina, Poljak Mario, Helliwell Tim, Cardesa Antonio	
		3.16	

Tipologija		Vabljeni predavanja na konferenci brez natisa	
3.	COBISS ID	28738521	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Diferencialna diagnoza kronične tubulointersticijske okvare
		ANG	Differential diagnosis of chronic tubulointerstitial injury
	Opis	SLO	Kot posebno priznanje lahko štejemo povabilo članu naše raziskovalne skupine, da predstavi raziskovalne dosežke naše skupine v preglednem predavanju o diferencialni diagnostiki kronične tubulointersticijske okvare ledvic na Svetovnem kongresu za nefrologijo v Kanadi (Vancouver, 8.-12. april, 2011). Na dveh modelih je pojasnil nastanek kronične okvare po dveh različnih mehanizmih, po hudem akutnem vnetju (hantavirusna nefropatija) in po reaktivaciji kronične latentne okužbe (poliomavirusna nefropatija). Predstavil je nadalje, kako se je v sodelovanju z belgijskimi raziskovalci v primerjalnih raziskavah tkivnih vzorcev ledvic pri bolnicah z nefropatijo povzročeno s kitajskimi zelišči in vzorcev ledvic z enigmatično balkansko endemsko nefropatijo rodila odmevna izvirna hipoteza o skupnem vzroku – nefrotoksičnosti aristolohijske kisline.
		ANG	Invitation to the member of our research group to present research achievements of our group in a review lecture on differential diagnosis of chronic tubulointerstitial injury at the World Congress of Nephrology in Canada (Vancouver, April 8-12, 2011) means a special recognition. He explained the development of chronic injury on two models of different mechanisms, after severe acute inflammation (hantavirus nephropathy) and after reactivation of latent chronic infection (polyomavirus nephropathy). He additionally presented how in collaboration with Belgian investigators in the comparative study of kidney tissue samples of patients with Chinese herbs nephropathy and kidney samples of enigmatic Balkan endemic nephropathy original and well received hypothesis on common cause – nephrotoxicity of aristolochic acid was born.
	Šifra	B.04 Vabljeni predavanja	
	Objavljeno v	2011; Avtorji / Authors: Ferluga Dušan	
	Tipologija	3.16 Vabljeni predavanja na konferenci brez natisa	
4.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Nina Gale - član uredniškega odbora Virchows Archiv
		ANG	Nina Gale - member of Virchows Archiv Editorial Board
	Opis	SLO	Virchows Archiv založbe Springer je uradna revija Evropskega društva za patologijo. Članki obravnavajo kirurško patologijo, eksperimentalno morfolgijo, ultrastrukturne raziskave, imunohistokemijske študije in molekularno biologijo. Revija je vključena v številne mednarodne indekse, med njimi PubMed in Science Citation Index. Impact faktor revije je 2,305.
		ANG	Virchows Archiv, published by Springer, is official journal of the European Society of Pathology. Articles concerned with surgical pathology, experimental morphology, ultrastructural research, immunocytochemical analysis, and molecular biology are published. The journal is indexed by many international indexes, among them PubMed and Science Citation Index. The journal Impact Factor is 2.305
	Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije	
	Objavljeno v	Virchows Archiv	
	Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo	
5.	COBISS ID	264418048	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Novosti v citopatologiji: most med kliniko in diagnostično patologijo
		ANG	Advances in Cytopathology: Bridge between Clinics and Diagnostic Pathology

Opis	SLO	V zborniku, ki je izšel ob 43. Memorialnem sestanku profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem »Novosti v citopatologiji: most med kliniko in diagnostično patologijo« so vključeni prispevki uglednih vabljenih tujih in domačih predavateljev v 6 različnih sklopih: nove tehnike odvzema vzorcev za citopatološko preiskavo, klasifikacija po Bethesda za vzorce aspiracijske biopsije ščitnice s tanko iglo, novosti na področju diagnostike limfomov, novosti v pljučni citopatologiji, novosti v urinski citopatologiji in vloga testa Pap v 21. stoletju. V zbornik je bilo vključenih tudi 24 prispevkov posterske sekcije, ki so prikazali najnovejše dosežke slovenskih strokovnjakov s področja citopatologije. Zbornik je namenjen dodiplomskemu in podiplomskemu izobraževanju zdravnikov in drugih strokovnjakov na področju biomedicine.
	ANG	The proceedings of the 43rd Memorial meeting for Professor Janez Plečnik with an international symposium »Advances in cytopathology: bridge between clinics and diagnostic pathology« covered the lectures of distinguished invited professionals from abroad and Slovenia and was divided in 6 modules: new techniques for obtaining samples for cytopathological examination, the Bethesda classification of thyroid fine needle aspiration samples, advances in cytopathological evaluation of lymphomas, advances in lung cytopathology, advances in urinary cytopathology and the role of the Pap test in the 21st century. The proceedings contained also 24 contributions of poster section which presented the latest achievements of Slovenian experts in the field of cytopathology. The proceedings will be used for under- and postgraduate education of medical doctors and other biomedical professionals.
Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige	
Objavljeno v	Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta; 2012; 237 str.; Avtorji / Authors: Strojhan Fležar Margareta, Luzar Boštjan, Gutnik Helena, Pižem Jože, Kocjan Gabrijela	
Tipologija	2.32 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na domači konferenci	

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>2</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>2</sup>

SLO

Pri raziskavah predstopenj ploščatoceličnega karcinoma (PK) glave in vratu in materničnega vratu ter etiologiji in patogenezi različic PK, vretenastoceličnem in verukoznem karcinomu, smo dosegli mednarodno odmevne rezultate. Nov predlog klasifikacije predstopenj PK grla (dopolnjena Ljubljanska klasifikacija), ki je rezultat mednarodne študije, omogoča visoko stopnjo ujemanja ocene nizko in visoko rizičnih sprememb v grlu med patologi, kar je odločilno za napoved razvoja bolezni in ustrezno izbiro zdravljenja. Slovenski patologi so študijo zasnovali in vodili. V naših raziskavah različic PK glave in vratu smo opisali originalno idejo o epitelisko-mezenhimskem prehodu kot mehanizmu nastanka vretenastoceličnega karcinoma. Ugotovili smo tudi, da verukozni karcinom glave in vratu ni povezan z okužbo s HPV. Opisali smo več označevalcev (p63, miR-125b, miR-203) s katerimi lahko razlikujemo verukozni od običajnega PK, kar je pomembno pri načrtovanju zdravljenja bolnikov. Vsi ti izsledki so objavljeni v mednarodno odmevnih revijah z visokim IF. V raziskavi predstopenj PK materničnega vratu smo predlagali več označevalcev (p16, Ki67 in ProExC), ki omogočajo vrednotenje predstopenj PK materničnega vratu in njihovo razlikovanje od reaktivnih sprememb epitelija.

Genetski dejavniki tveganja, ki se nanašajo na dedne, večfaktorske bolezni in raka, so še vedno nezadostno raziskani. V naših raziskavah smo pokazali na nekatere nove in pomembne korelacije med genotipi in fenotipi pri dednih sindromih in večfaktorskih boleznih. Rezultati takšnih raziskav so pomembni tudi v okviru svetovnega projekta "Humani variom", katerega cilj je zbrati, hraniti in posredovati vse genetske variacije, ki so pomembne za človekovo zdravje. V sodelovanju s šestimi EU centri smo se vključili v natančnejšo primerjalno genetsko karakterizacijo populacij severne Italije in Slovenije. Rezultat je za določene regije pokazal večjo genomsko homozigotnost in povečano vezavno neravnovesje, kar nakazuje na določeno izoliranost področij Furlanije-Julijske krajine in mejnih področij Slovenije v preteklosti.

Vedno bolj očitno postaja, da se pri ledvičnih boleznih pogosto na imunske nacepijo še neimunski patogenetski mehanizmi, ki pomembno prispevajo k napredovanju bolezni. Nadalje, z našim raziskovalnim prispevkom opozarjamo na pogosto prepletenost različnih imunskih mehanizmov v patogenezi bolezni ledvic in ožilja, kar vpliva na potek in prognozo bolezni. Raziskovalnih dosežkov neredko ni mogoče primerjati in ustrezno ovrednotiti zaradi neenotnosti vključitvenih diagnostičnih meril. Zato je pomemben prispevek naše raziskovalne skupine pri oblikovanju mednarodno usklajenih diagnostičnih meril dveh bolezni – Fabryjeve bolezni in balkanske endemske nefropatije.

ANG

We achieved internationally recognised results in our research of precursor lesions (SILs) of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck and uterine cervix (UC) and the etiology and pathogenesis of the variants of SCC, spindle cell carcinoma (SC) and verrucous carcinoma (VC). The new proposal of classification of SILs of the larynx (the supplemented Ljubljana classification) facilitates better inter-observer agreement and enables to differentiate between different grades of SILs, to implement the most appropriate treatment and to predict biological behavior of the disease. Slovene pathologists planned and lead the study. In our research of variants of SCC of the head and neck, we described an original idea on epithelial-mesenchymal transformation as a mechanism for the occurrence of spindle cell carcinoma. We established that VC of the head and neck is not associated with HPV infection. We described several indicators (p63, miR-125b, miR-203) by which to distinguish VC from normal SCC, which is important in planning patient treatment. All results were published in international eminent journals with high IF. In the study of precursor lesions of SCC of the UC, we proposed several indicators (p16, Ki67 and ProExC) that enable assessment of these lesions and their differentiation from reactive epithelial changes.

Genetic risk factors relating to hereditary diseases, multifactorial disease and cancer are not yet fully elucidated. We have shown on some important and unique correlations between genotype and phenotype in several hereditary based syndromes and multifactorial diseases. These data are currently being collected also by "The Human Variome Project" which is the global community's effort to collect, curate, and make accessible information on all genetic variations affecting human health. In cooperation with the EU's six centers, we joined the precise comparative genetic characterization of populations of northern Italy and Slovenia. The genetic isolation and small effective population size of the village populations was manifested by higher levels of genomic homozygosity and elevated linkage disequilibrium suggesting genetic isolation of some regions in Friuli-Venezia Giulia and Slovenia in the past.

It has become more and more evident that in kidney diseases immune mechanisms are frequently accompanied by non-immune mechanisms, which significantly contribute to disease progression. Furthermore, our research results drew attention to frequently overlapping various immune mechanisms in the pathogenesis of renal and vascular diseases, which contribute to the course and prognosis of a disease. It is not rarely difficult to evaluate and compare the research achievements because of unequal inclusion diagnostic criteria. Therefore, an important contribution of our research group was participation in the preparation of the internationally agreed diagnostic criteria of two diseases – Fabry disease and Balkan endemic nephropathy.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Z raziskavami predstopenj ploščatoceličnega karcinoma (PK) glave in vratu in materničnega vratu ter etiologije in patogeneze različnih PK, vretenastoceličnega in verukoznega karcinoma,

smo slovenski raziskovalci dosegli mednarodno odmevne rezultate. Izsledki vseh teh raziskav so objavljeni v mednarodno odmevnih revijah z visokim IF in slovenski patologi smo imeli vabljen predavanja na področju karcinogeneze glave in vratu na treh največjih svetovnih kongresih za patologijo: na 23. 24. in 25. Evropskem kongresu za patologijo v Helsinkih 2011, Pragi 2012 in Lizboni 2013, na kongresu Internacionalne akademije patologov v Cape Townu 2012 in na 103. Letnem sestanku ameriško-kanadske akademije za patologijo v San Diegu 2014. Vsi ti dogodki so prispevali k prepoznavnosti in ugledu slovenskih patologov doma in v svetu.

Genetski dejavniki tveganja, ki se nanašajo na raziskave, obsegajo nekatere dedne, večfaktorskih bolezni in raka, ki so v slovenski populaciji slabo raziskane. Razvili smo nove metodološke pristope za učinkovito in relativno cenovno ugodno genotipizacijo številnih genov, ki so pomembni pri boleznih. Te metode vključujejo metodologijo spremljanja talilne krivulje, analize heterodupleksov, kapilarno elektroforezo v kombinaciji s polimorfizmi enoverižne DNA in DNA mikromreže. Odkrili smo tudi več novih in za slovensko populacijo značilnih mutacij. To nam bo omogočilo populacijsko presejanje in identifikacijo novih članov družine z značilnimi genskimi spremembami. Vse raziskave potekajo ob tesnem sodelovanju s klinikami, kar pomeni tudi hiter in učinkovit prenos novih molekularnih tehnologij v klinično prakso, ki v nekaterih primerih že potekajo npr. molekularna diagnostika Usherjevega sindroma (Očesna klinika) in diagnostika EGFR mutacij pri pljučnem raku (Onkološki inštitut).

Uvajanje sodobne tehnologije, novih razvrstitev bolezni ledvic in ožilja, pridobljene raziskovalne izkušnje in redno klinično-patološko sodelovanje pomembno prispevajo k dvigu kvalitete biopsijske diagnostike. Natančna kvalitativna in kvantitativna opredelitev imunsko in neimunsko povzročenih tkivnih patoloških sprememb je pomembna za prognozo bolezni in omogoča klinikom, da v praksi izberejo najustreznejše zdravljenje bolnika. Izvirne znanstvene ugotovitve naših raziskav imunskih in neimunskih bolezni ledvic in ožilja, ki prispevajo tudi k boljšemu razumevanju nastanka teh bolezni, so bili objavljeni v uglednih mednarodnih revijah in predstavljeni kot vabljen predavanja na več mednarodnih srečanjih kongresih in srečanjih ter tako prispevali k ugledu slovenske znanosti v svetu. Poleg tega, prenos raziskovalnih dosežkov v učni proces na dodiplomski in podiplomski stopnji pa pomembno doprinese h kvalitetnejšemu izobraževanju študentov biomedicine in zdravnikov.

ANG

Slovene researchers achieved internationally recognized results in the research of precursors of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck and uterine cervix and the etiology and pathogenesis of the variants of SCC, spindle cell and verrucous carcinoma. The results of all these investigations have been published in internationally eminent journals with high IF and Slovene pathologists have been invited to present lectures in the field of carcinogenesis of the head and neck at three of the largest world congresses of pathology: at the 23rd, 24th and 25th European Congresses of Pathology in Helsinki 2011, Prague 2012 and Lisbon 2013, at the Congress of the International Academy of Pathology in Cape Town 2012 and at the 103rd Annual Meeting of the American-Canadian Academy of Pathology in San Diego 2014. All these events contributed to the recognition and reputation of Slovene pathologists both at home and in the world.

Molecular genetic research included some hereditary syndromes as well as cancer, which have not yet been investigated in Slovenian population. We developed new methodological approaches for effective and relatively inexpensive genotyping of many genes important for development of diseases. These methods include methodology DNA High-resolution melting curve analysis, heteroduplex analysis, capillary electrophoresis in combination with single chain DNA polymorphisms and DNA, microRNA microarrays. We discovered several new and for the Slovenian population characteristic mutations. This will allow us much easier population screening and identification of new family members with particular genetic changes. Moreover molecular diagnostic approaches for Usher syndrome (Eye Hospital, University Medical Centre Ljubljana) and EGFR gene mutations for lung cancer (Institute of Oncology) have already been implemented in routine clinical diagnostics.

The introduction of modern technologies, new classifications of renal and vascular diseases, the achieved research experiences and regular clinico-pathologic collaboration significantly contribute to higher level of the biopsy diagnostics quality. Precise qualitative and quantitative



assessment of immune and non-immune mediated tissue pathologic changes is important for the prognosis of the disease and enables the clinicians to choose the most appropriate treatment for the patient. Our original studies of immune and non-immune diseases of kidneys and vasculature, contributing also to better understanding of disease pathogenesis, were published in recognised international journals as well as presented as invited lectures on many international meeting and congresses and thus contributed to the reputation of Slovene science in the world. In addition, our research achievements importantly influence the undergraduate and postgraduate education process of biomedical students and medical doctors.

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	1
bolonjski program - II. stopnja	
univerzitetni (stari) program	2

### 10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
25809	Vid Mlakar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25441	Emanuela Boštjančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
22462	Nika Kojc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24608	Gašper Berginc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
23082	Martina Perše	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
20201	Maja Jerše	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
31546	Helena Gutnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28344	Katarina Odar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27607	Sonja Hrašovec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32244	Mojca Tajnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij

**Dr.** - Doktorat znanosti

**MR** - mladi raziskovalec

### 11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
25809	Vid Mlakar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
25441	Emanuela Boštjančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
22462	Nika Kojc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
24608	Gašper Berginc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	F - Drugo	

28344	Katarina Odar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
27607	Sonja Hrašovec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
32244	Mojca Tajnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

### 12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Paul Nagy	B - uveljavljeni	1	
0	Selim Komina	D - podoktorand iz tujine	1	
0	Aida Kapetanović	B - uveljavljeni	2	
0	Sanja Njeguš	C - študent - doktorand	14	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent - doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

### 13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.<sup>15</sup>

SLO

Sixth Framework Programme: Archive Tissue: Improving Molecular Medicine Research and Clinical Practice (IMFACTS) (2007-2010)

V mednarodnem raziskovalnem programu je sodelovalo 21 centrov za patologijo in molekularno genetiko iz Evrope. Glavni cilj projekta je bilo izboljšanje in poenotenje metod molekularne genetike z uporabo arhivskih tkivnih vzorcev (fiksiranih v formalinu in vklopljenih v paraplast), kar omogoča velike retrogradne študije na področju celotne patologije. V zadnjem letu je bil raziskovalni program usmerjen v etična vprašanja pri ravnanju s tkivnimi vzorci in še posebej z rezultati molekularno genetskih preiskav. V letu 2011 je pri založbi Springer izšla knjiga Stanta G, ed. Guidelines for Molecular Analysis in Archive Tissues. Dva člana raziskovalne skupine sta sodelovala pri pisanju knjige (Damjan Glavač 3 poglavja, Nina Gale 1 poglavje).

EU-Joint Programming Neurodegenerative Diseases (2012-2015)

Biomarker based diagnosis of rapid progressive dementias - optimisation of diagnostic protocols (koordinatorska Gorazd Stokin, Damjan Glavač).

ARRS-RPROJ-ZDA/SLO (2011-2013)

Vloga mikroRNA v fiziologiji in patologiji mrežnice (koordinator Damjan Glavač).

Sodelovanje z Department of Pathology, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona.

Delovna skupina sodeluje pri raziskavah na področju patogeneze podtipov ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (Virchows Arch. 2011; 458:649-657).

Mednarodno sodelovanje s strokovnjaki iz Barcelone (Antonio Cardesa), Liverpola (Tim Helliwell), Londona (Ann Sandison), New Yorka (Bruce Wenig), Providence (Douglas Gnepp), New Havena (Manju Prasad) in St. Louisa (Samir El-Mofti) pri pripravi novega predloge enotne histološke klasifikacije predrakavih sprememb v področju glave in vratu.

International Study Group of Fabry Nephropathy

V mednarodni delovni skupini so sodelovali kliniki in patologi iz 11 centrov v Evropi in ZDA, ki obravnavajo bolnike s Fabryjevo boleznijo. Patologi, med katerimi je sodeloval tudi raziskovalec naše skupine Dušan Ferluga, so ocenili biopsijske vzorce ledvic bolnikov s Fabryjevo boleznijo in oblikovali standardiziran sistem za ocenjevanje histopatoloških sprememb v ledvici (Nephrol Dial Transplant. 2010; 25:2168-2177).

Sodelovanje v Mednarodni delovni skupini za pripravo diagnostičnih kriterijev za balkansko endemsko nefropatijo pod okriljem World Health Organization (Collaborative Center for primary Health Care, Croatia, and WHO Office for Croatia) in National Institute of Environmental Health Sciences, USA (povabljen pregledni članek v Nephrol Dial Transplant. 2013, v tisku)

Sodelovanje s strokovnjaki iz Bazla (Michael Mihatsch) pri raziskavah Fabryjeve bolezni in s klorokvinom povzročene fosfolipidoze v ledvicah (Virchows Arch. 2012; 461, S272)

Sodelovanje v mednarodni študiji Performance evaluation of a novel chemiluminescence assay for detection of anti-GBM antibodies: an international multicentric study (Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:243-252).

#### 14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>

SLO

--

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

SLO

Del rezultatov programa se je implementiral tudi v praksi. Konec leta 2009 je mladi raziskovalec dr. Gašper Berginc (mentor Damjan Glavač) ustanovil »spin-off« podjetje – EVG, molekularna diagnostika, d.o.o. Grajski trg 1, 2000 Maribor (<http://www.eurovetgene.com>). Podjetje opravlja storitve molekularne diagnostike in biotehnologije. Podjetje ima tri zaposlene in je za zagon pridobilo EU sredstva in sredstva Slovenskega podjetniškega sklada ter uspešno deluje že tri leta.

#### 16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	95.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	Laminar, centrifuga, PCR, real time PCR, ostalo »Spin-off« podjetje – EVG, molekularna diagnostika, d.o.o., Maribor, je že bilo ustanovljeno leta 2009 in za ta namen pridobilo sredstva EU in sredstva Slovenskega podjetniškega sklada.

#### 17. Izjemni dosežek v 2013<sup>19</sup>

##### 17.1. Izjemni znanstveni dosežek

--

## 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

42. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem "Tumorji v povezavi z okužbo s človeškimi virusi papiloma (HPV)" leta 2011 je bil posvečen pomembnemu področju, ki je predvsem po zaslugi profesorja Haralda zur Hausena, Nobelovega nagrajenca za medicino leta 2008 in našega najuglednejšega gosta, dobilo odgovore na številna vprašanja o nastanku predrakavih sprememb in raka v področju materničnega vratu, spolovil, zadnika, glave in vratu ter kože. V simpoziju je sodelovalo še 12 vabljenih predavateljev z vsega sveta. Uvodno predavanje "Rak pri človeku povezan z okužbami" je imel častni gost profesor Harald zur Hausen. Vsebinsko je bil simpozij in zbornik predavanj razdeljen na štiri sklope: temeljna spoznanja o HPV, tumorji glave in vratu, predrakave spremembe in rak spolovil in zadnika ter cepljenje proti HPV in preventiva raka materničnega vratu.

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

**Podpisi:**

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

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Univerza v Ljubljani, Medicinska  
fakulteta

Nina Gale

**ŽIG**

Kraj in datum:

**Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/10**

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

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

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

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

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot prirponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2014 v1.00a  
9D-95-62-8D-57-2D-18-90-4E-EB-B2-E1-2B-7F-BB-53-77-7A-1C-99

## **Priloga 1**

**42. Memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika z mednarodnim simpozijem "Tumorji v povezavi z okužbo s človeškimi virusi papiloma (HPV)"** leta 2011 je bil posvečen pomembnemu področju, ki je predvsem po zaslugi profesorja Haralda zur Hausena, Nobelovega nagrajenca za medicino leta 2008 in našega najuglednejšega gosta, dobilo odgovore na številna vprašanja o nastanku predrakavih sprememb in raka v področju materničnega vratu, spolovil, zadnika, glave in vratu ter kože. V simpoziju je sodelovalo še 12 vabljenih predavateljev z vsega sveta. Uvodno predavanje "Rak pri človeku povezan z okužbami" je imel častni gost profesor Harald zur Hausen. Vsebinsko je bil simpozij in zbornik predavanj razdeljen na štiri sklope: temeljna spoznanja o HPV, tumorji glave in vratu, predrakave spremembe in rak spolovil in zadnika ter cepljenje proti HPV in preventiva raka materničnega vratu.

