

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/174

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-0072
Naslov projekta	POLIMORFIZMI IN MUTACIJE V GENIH KROMOSOMSKE SEGREGACIJE PRI SLOVENSKIH BOLNIKIHZ RAKOM ŽELODCA
Vodja projekta	21395 Petra Hudler
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3.400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2010
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Družbeno-ekonomski cilj	13. Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

2. Sofinancerji¹

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Rak želodca je velik zdravstveni problem tako v razvitem kot v razvijajočem se svetu, saj njegovo pozno odkritje napoveduje slabo preživetje bolnikov. Nanj poleg dejavnikov okolja vplivajo tudi genetski dejavniki, ki so v razvoju raka želodca zelo heterogeni. Je četrti najpogostejši rak na svetu in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi malignih obolenj, saj so simptomi zgodnjega raka želodca slabo prepoznavni. Molekularni mehanizem nastanka raka želodca je slabo razumljiv in zapleten proces, pri čemer novejšje študije vse večjo vlogo pripisujejo genomski nestabilnosti. Le-

ta je posledica okvar genov, katerih produkti skrbijo za celovitost genoma.

V zadnjih 40 letih preučevanja rakavih obolenj so se razvile številne hipoteze, ki poskušajo pojasniti razvoj bolezni. Model »večih sprememb« (angl. multi-hit model) predpostavlja, da so za nastanek rakastih celic odgovorne genetske spremembe (mutacije) onkogenov in/ali tumorje zaviralnih genov v somatskih celicah in da je za razvoj večine tipov raka potrebnih najmanj 3 ali celo do 20 sprememb v genih, ki nadzorujejo celično pomnoževanje. Kljub večletnim raziskavam, geni, ki bi bili značilni pri razvoju različnih tipov raka, niso bili odkriti. V zadnjih dvajsetih letih so raziskovalci pripisali pomembno vlogo pri nastanku raka tudi skupini genov, ki so odgovorni za popraviljanje napak DNA. Ta hipoteza trdi, da je rak posledica neučinkovitega popraviljanja napak DNA zaradi mutacij v popravljalnih genih, kar vodi do genetske nestabilnosti. Sledila je epigenetska hipoteza, ki pravi, da eksogena ali endogena metilacija otočkov CpG v promotorjih genov poruši ravnovesje izražanje genov, ki je natančno uravnavan proces. Metilacija DNA in druge epigenetske spremembe vplivajo na karcinogenezo, saj lahko vodijo v utišanje ali povečano izražanje tumorje zaviralnih genov oziroma onkogenov ali genov, ki so vpleteni v popraviljanje DNA. Nobena od posameznih hipotez ni zadovoljivo pojasnila etiologije raka in tudi danes še vedno ne poznamo vseh podrobnosti, ki bi razkrivale natančen potek bolezni. Najnovejše študije s tega področja se obračajo k preučevanju genomske nestabilnosti in njene vloge v karcinogenezi. Poleg genetskih sprememb so namreč za rakaste celice značilne še kromosomska nestabilnost (angl. Chromosome Instability, CIN), genetske nestabilnosti in aneuploidija (sprememba v številu ali zgradbi kromosomov). Vzroki za te spremembe so zelo slabo poznani. V zadnjem času raziskovalci ugotavljajo, da spremenjeno delovanje genov, ki sodelujejo pri mitotskih procesih, kot sta kromosomska segregacija in tvorba delitvenega vretena, verjetno povzročajo kromosomsko nestabilnost (CIN) in aneuploidijo. Zato vse več znanstvenikov podpira hipotezo, da so za razvoj raka verjetno odgovorne manjše spremembe v določenih genih, med drugim tudi mitotskih, ki v daljšem časovnem obdobju sprožijo nastanek kromosomske nestabilnosti. Ena od značilnih posledic v teh celicah je kopičenje napak v drugih genih, kar sčasoma pripelje do nastanka celic z malignim fenotipom.

Kromosomska nestabilnost je pogosta značilnost čvrstih tumorjev: opažena je bila pri raku dojk, želodca, mehurja, prostate, debelega črevesa, ledvic, jeter in pri gliomih. Verjetno je ena izmed zgodnejših kazalcev maligne pretvorbe celic, vendar se ne uporablja v klinični diagnostiki, predvsem zaradi težavnosti merjenja in zaradi pomanjkanja znanja o posledicah omenjene genetske spremembe. Študije so pokazale, da je nepravilno delovanje genov, ki so vpleteni v mitotske procese (mitotski regulatorji), povezano z nastankom kromosomske nestabilnosti in tako tudi s slabo preživetveno napovedjo. Študije s transgenskimi mišjimi modeli so pokazale, da so velike genetske spremembe omenjenih genov povezane z embrionalno letalnostjo, medtem ko so majhne spremembe v njihovem izražanju neposredno ali posredno (skupaj s spremembami drugih genov) verjetno odgovorne za razvoj epitelijskih tumorjev. Usklajeno delovanje mitotskih regulatorjev je ključnega pomena za preživetje in stabilnost celic in kaže, da že manjše spremembe, kot so na primer polimorfizmi, zaradi vpliva na hitrost transkripcije in/ali translacije lahko spremenijo koncentracijo njihovih proteinov v jedru, kar podre krhko ravnotežje in posledici sta aneuploidija in kromosomska nestabilnost. Aneuploidija je stanje celičnega jedra z nenormalnim številom kromosomov do česar verjetno pride zaradi okvar genov, ki sodelujejo pri ločevanju sestrskih kromatid homolognih kromosomov med mitozo. Oba omenjena pojava sta značilna za rakave celice želodca in tudi za druge čvrste tumorje.

Mitotske gene, ki so vpleteni v pomnoževanje celic, so raziskovalci poimenovali »prikrojevalni« geni (angl. modifier genes), ker so posredno vpleteni v razvoj raka. Ugotovljeno je bilo, da spremembe v količinah njihovih proteinov preko kromosomske nestabilnosti in aneuploidije sčasoma povzročijo onkogene in/ali tumorje zaviralne spremembe v številnih drugih genih in tako posredno pripomorejo k razvoju malignega fenotipa celic.

V okviru podoktorskega projekta smo preučevali vpliv polimorfizmov v genih kromosomske segregacije pri slovenskih bolnikih z rakom želodca. Želeli smo ugotoviti, ali obstaja razlika v alelnih in genotipskih frekvencah med normalnim in tumorskim tkivom bolnikov z rakom želodca. Poleg tega smo primerjali porazdelitve polimorfizmov v kontrolni skupini ljudi s porazdelitvami polimorfizmov pri bolnikih z rakom želodca. S pomočjo tehnike mikromrež smo poskušali poiskati nove nukleotidne spremembe pri manjšem številu izbranih vzorcev bolnikov in opredeliti tudi spremembe v številu kopij DNA.

Vključevanje bolnikov v študijo je potekalo v sodelovanju z Onkološkim inštitutom v Ljubljani. Za raziskavo smo pridobili dovoljenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Vsi vzorci in ustrezni podatki, ki spremljajo posamezne vzorce, so označeni s številko, tako da je

zagotovljena anonimnost bolnikov. Pripravili smo tudi podatkovno zbirko diagnostičnih in klinično-patoloških podatkov, ki jih uporabljamo pri statističnih analizah. Poleg tega smo pripravili tudi manjšo podatkovno zbirko podatkov kontrolnih, zdravih oseb. Tudi za uporabo teh vzorcev smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Po pridobitvi vzorcev bolnikov smo izdelali protokol za izolacijo DNA iz želodčnih tkiv. Preiskusili smo več različnih metod: Macherey-Nagel, Invitrogen in Qiagen, ki temeljijo na vezavi DNA na membrano, vendar smo ugotovili, da nobena od teh metod ni primerna za izolacijo DNA iz tkiv želodca. Pri večini vzorcev so se membrane zamašile, zato ni bilo možno izolirati DNA. Zato smo vzpostavili protokol izolacije, ki temelji na principu izsoljevanja (Promega) in z njim uspešno osamili DNA iz 102 vzorcev bolnikov. Za izolacijo DNA iz manjših kosov tkiv smo uporabili izolacijski sistem QuickGene™-810 (Fujifilm), ki omogoča hitro in skoraj v celoti avtomatizirano izolacijo nukleinskih kislin iz krvi, tkiv in celičnih kultur.

S pomočjo različnih metod, kot so: verižna reakcija s polimerazo (PCR), analiza dolžin restrikcijskih fragmentov na agaroznem gelu (RFLP), določanje nukleotidnega zaporedja in taljenje DNA z visoko ločljivostjo (angl., High Resolution DNA Melting), smo določili izbrane polimorfizme v genih, ki določajo kinaze Aurora A (AURKA), Aurora B (AURKB), BUB1B, TTK, protein nadzorne točke mitotskega cikla MAD1L1 in v genih, ki določajo proteine, ki tudi sodelujejo pri podvajanju celic (ESPL1, PTTG1, SMC1A in TPX2). Na manjšem vzorcu bolnikov (16 bolnikov) smo izvedli visoko-gostotno analizo z bio-čipi Illumina HumanOmni1-Quad BeadChip, ki omogočajo citogenetske analize, genotipiziranje (več kot 1 milijon označevalcev SNP na vzorec) in določanje števila kopij kromosomov. Rezultate smo statistično ovrednotili.

Eden izmed pomembnejših rezultatov tega dela je odkritje pozitivne povezave med genotipom A/T polimorfizma F31I v genu AURKA in manjšim tveganjem za nastanek perinevalne invazije. Odkrili smo zaščitno vlogo heterozigotnega genotipa polimorfizma F31I (genotip A/T) in tudi šibko povezavo med zaščitno vlogo homozigotnosti A/A in heterozigotnosti A/G polimorfizma V57I pri slovenskih bolnikih z rakom želodca. Pri večini preučevanih genov (AURKA, MAD1L1, TTK, BUB1B) smo odkrili spremembe genotipov med normalnim in tumorskim tkivom bolnikov. Med primerjanimi tkivi nismo opazili statistično značilnih razlik, vendar to kaže, da bi lahko do sprememb prišlo zaradi kopičenja napak v premalignih celicah, pri katerih je delovanje celičnih sistemov in popravljanih mehanizmov moteno. V teku so tudi primerjave in analize, ki bi nam lahko podale informacijo o sočasni vpletenosti večih polimorfizmov oziroma o njihovem aditivnem učinku na razvoj bolezni. Poleg tega je naša raziskava odprla nekatera nova vprašanja, zato smo razširili nabor izbranih polimorfizmov pri nekaterih genih. Ta del študije še poteka.

V naši raziskavi smo pridobili nove podatke, ki bi lahko koristili pri opredeljevanju pomembnosti SNP-jev za razvoj raka želodca in boljšemu razumevanju vpletenosti genov, ki sodelujejo pri podvajanju celic, v nastanek bolezni. Ker je proces od zgodnje kromosomske nestabilnosti in aneuploidije do nastanka agresivnih neoplazij dokaj počasen, bi lahko opredelitev večjega števila polimorfizmov v genomih bolnikov nudila veliko možnosti za razvoj diagnostičnih metod. Po drugi strani pa predstavljajo mitotski geni tudi idealne tarče za razvoj usmerjenih bioloških zdravil za zdravljenje raka, saj bi zaviranje oziroma ustavitev celičnega cikla v ključnih mitotskih kontrolnih točkah lahko sprožilo programirano celično smrt.

- Reference:

1. Castro dIP, Carcer dG and Malumbres M. A Census of Mitotic Cancer Genes: New Insights into Tumor Cell Biology and Cancer Therapy. *Carcinogenesis* 2007; Advance Access.
2. Duesberg PH. Are cancers dependent on oncogenes or on aneuploidy? *Cancer. Genet. Cytogenet* 2003; 143(1): 89-91.
3. Kops GJ, Weaver BA and Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat. Rev. Cancer.* 2005; 5(10): 773-85.
4. Sieber O, Heinemann K, Tomlinson I. Genomic stability and tumorigenesis. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 61-6.
5. Tomonaga T and Nomura F. Chromosome instability and kinetochore dysfunction. *Histol Histopathol* 2007; 22(2): 191-7.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

V prvem letu raziskav smo načrtovali zbiranje vzorcev bolnikov, izolacijo DNA iz teh vzorcev ter restrikcijsko analizo. Ker je število bolnikov z rakom želodca manjše, kot smo pričakovali, in ker

ni bilo možno dobiti ustreznega števila vzorcev iz Onkološkega inštituta, se je zbiranje vzorcev podaljšalo, zato smo z izolacijo DNA in analizami začeli nekoliko kasneje, kot smo načrtovali. Vendar, ker smo na našem oddelku v laboratoriju »Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe« pridobili novo aparaturu, LightCycler 480 (Roche), ki omogoča izvajanje metode taljenja DNA z visoko ločljivostjo (angl. High Resolution DNA Melting) na 96 ali 384 vzorcih hkrati, smo lahko izvedli drug del analiz hitreje, kot je bilo načrtovano in tako uspeli zaključiti analize polimorfizmov v izbranih genih v napovedanem roku. Statistične analize visoko-gostotnih bio-čipov Illumina HumanOmni1-Quad BeadChip so še v teku zaradi zahtevnosti omenjenih analiz.

Ocenjujemo, da so bili vsi zastavljeni cilji projekta (razen obdelave podatkov bio-čipov Illumina, ki pa bo v kratkem končana) izvedeni. Ker je polimorfizmov v človeškem genomu veliko, je raziskava odprla nekatera nova vprašanja, zato smo razširili nabor izbranih polimorfizmov pri nekaterih genih. Ta del študije še poteka.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Analizo taljenja DNA smo izvedli na novi napravi, LightCycler 480 (Roche), ki omogoča hkratno preučevanje večjega števila vzorcev kot pa analizator High Resolution Melter (HR-1, Idaho Technologies). Slednji omogoča namreč le analizo enega vzorca, zato so analize na tej aparaturi časovno veliko zahtevnejše kot na zgoraj omenjenem analizatorju. Princip metode je pri obeh napravah enak, zato do spremembe v zastavljenem programu ni prišlo. Poleg tega smo se odločili za visoko-gostotno analizo genotipov s pomočjo bio-čipov Illumina HumanOmni1-Quad BeadChip in ne z bio-čipi Agilent Human aCGH Array, kot je bilo prvotno načrtovano. Razloga za našo odločitev sta: a) z bio-čipi Illumina pridobimo več informacij o bolnikovih genomih in b) ugodna cena. Ker z omenjenimi bio-čipi pridobimo več informacij, tudi v tem primeru ne prihaja do bistvenih odstopanj od zastavljenega programa.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

		Znanstveni rezultat
1.	Naslov	<i>SLO</i> Določanje patogenosti variant gena MLH1 s pomočjo izražanja človeških genov MLH1 in PMS2 v kvasovki
		<i>ANG</i> Assessing pathogenicity of MLH1 variants by co-expression of human MLH1 and PMS2 genes in yeast
	Opis	<i>SLO</i> Opredeljevanje učinkov mutacij in polimorfizmov v genu MLH1 je ključnega pomena pri določanju nagnjenosti k razvoju raka in pri izbiri ustreznega zdravljenja, saj so spremembe v omenjenem genu odgovorne za odpornost proti kemoterapevtikom. V študiji smo preučili devet sprememb v genu MLH1 s pomočjo in vivo sistema v kvasovkah.
		<i>ANG</i> Characterization of the functional effects of MMR mutations and polymorphisms is essential, not only for effective diagnosis of cancer predisposition, but also for choosing the appropriate chemotherapy, since it is known that MMR mutations can cause resistance to chemotherapeutic agents by insufficient induction of apoptosis. We assessed nine different MLH1 amino acid replacements with in vivo yeast-based approach.
	Objavljeno v	VOGELSANG, Matjaž, COMINO, Aleksandra, ZUPANEC, Neja, HUDLER, Petra, KOMEL, Radovan. Assessing pathogenicity of MLH1 variants by co-expression of human MLH1 and PMS2 genes in yeast. BMC Cancer, 2009, vol. 9, no. 382, str. 1-9.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	4304666	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Molekularni mehanizmi tvorbe zasevkov
		<i>ANG</i> Molecular mechanisms of metastasis
		Širjenje zasevkov iz primarnega tumorja v oddaljene organe preko krvnega ali limfnega obtoka je glavni vzrok smrti pri bolnikih z rakom. Tvorba zasevkov zahteva usklajeno izražanje in delovanje številnih genov v tumorskih celicah in celicah okolnega tkiva. Odkrivanje molekul in signalnih

	Opis	SLO	poti, ki prispevajo k tvorbi zasevkov, je ključnega pomena za razvoj diagnostičnih in napovednih testov ter za iskanje novih terapevtskih tarč za zdravljenje metastatske bolezni.
		ANG	The spread of metastases from a primary site through blood or lymphatic system resulting in the establishment of secondary tumors in distant locations is the main cause of death in cancer patients. The development of cells with metastatic potential requires the coordinated expression and function of genes in tumour cells and cells from surrounding tissue. Identification of molecules and signal pathways which contribute to metastasis is important for developing novel diagnostic and/or prognostic tests and for discovering novel therapeutic strategies to combat metastatic disease.
	Objavljeno v	HUDLER, Petra. Molekularni mehanizmi tvorbe zasevkov = Molecular mechanisms of metastasis. Med. razgl. (Tisk. izd.). [Tiskana izd.], 2010, letn. 49, št. 1, str. 63-76.	
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	26743513	
3.	Naslov	SLO	Pomen genskih sprememb v proteinu p53 pri slovenskih bolnikih z rakom želodca
		ANG	Significance of genetic abnormalities of p53 protein in Slovenian patients with gastric carcinoma
	Opis	SLO	Cilj raziskave je bil odkriti genetske spremembe v genu p53 pri slovenskih bolnikih z rakom želodca in jih opredeliti s pomočjo klinično-patohistoloških kazalcev in tako oceniti pomen p53 kot napovednega faktorja razvoja bolezni.
		ANG	The aim of this study was to analyze genetic alterations of p53 gene in Slovenian gastric cancer patients and to compare them with clinicopathological parameters in order to assess the value of p53 as a prognostic factor.
	Objavljeno v	JUVAŃ, Robert, HUDLER, Petra, GAZVODA, Barbara, REPŠE, Stanislav, BRAČKO, Matej, KOMEL, Radovan. Significance of genetic abnormalities of p53 protein in Slovenian patients with gastric carcinoma. Croat. med. j., 2007, vol. 48, no. 2, str. 207-217.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	3686426	
4.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		
5.	Naslov	SLO	
		ANG	
	Opis	SLO	
		ANG	
	Objavljeno v		
	Tipologija		
	COBISS.SI-ID		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Skupni kongres SBD in SGD Otočec 2009
		ANG	Joint Congress SBD and SGD Otočec 2009

Opis	SLO	Članica organizacijskega odbora Skupnega kongresa SBD in SGD Otočec 2009.
	ANG	Member of organizing committee of Joint Congress SBD and SGD Otočec 2009.
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009.	
Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
COBISS.SI-ID	247452672	
2. Naslov	SLO	Polimorfizmi v genu AURKA pri slovenskih bolnikih z rakom želodca
	ANG	Polymorphisms in AURKA gene in Slovenian patients with gastric cancer
Opis	SLO	Opredelitev izbranih polimorfizmov v genu AURKA pri slovenskih bolnikih z rakom želodca.
	ANG	Determination of selected polymorphisms in AURKA gene in Slovenian patients with gastric cancer.
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	HUDLER, Petra, KASTELIC, Sabina, FRKOVIČ-GRAZIO, Snježana, KOMEL, Radovan. Polymorphisms in AURKA gene in Slovenian patients with gastric cancer. V: GOLIČNIK, Marko (ur.), BAVEC, Aljoša (ur.). Joint Congress of the Slovenian Biochemical Society and the Genetic Society of Slovenia with International Participation, Otočec, September 20-23, 2009. Book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Biochemical Society: Genetic Society of Slovenia, 2009, str. 188.	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	26048985	
3. Naslov	SLO	Polimorfizmi in mutacije v genih kromosomske segregacije pri slovenskih bolnikih z rakom želodca
	ANG	Polymorphisms and mutations in chromosomal segregation genes in Slovenian patients with gastric cancer
Opis	SLO	Raziskave so pokazale, da sta razvoj in napredovanje adenokarcinoma želodca izredno zapletena procesa, v katera so poleg genetskih vključeni še številni drugi dejavniki, med drugim način življenja, starost in genetsko ozadje posameznikov. Zato želimo določiti polimorfizme v izbranih genih pri slovenskih bolnikih z rakom želodca in jih primerjati s kontrolno skupino. Zbrani podatki bodo lahko koristili pri spremljanju poteka bolezni in pri usmerjanju zdravljenja.
	ANG	Studies have shown that genetic changes, lifestyle, age and genetic background of individuals are implicated in its development and progression. Therefore, we want to identify polymorphisms in selected genes in Slovenian patients with gastric cancer and to compare this group of patients with healthy control group. The results could be helpful for the improvement of therapies and for prognosis.
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	HUDLER, Petra, KOMEL, Radovan. Polymorphisms and mutations in chromosomal segregation genes in Slovenian patients with gastric cancer. V: BAVEC, Aljoša (ur.). 3rd CFGBC Symposium, Ljubljana, June 19, 2008. From arrays to understanding diseases. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2008, str. 31-32.	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
COBISS.SI-ID	24405209	
4. Naslov	SLO	
	ANG	
Opis	SLO	
	ANG	
Šifra		

	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Glavni cilj raziskave je pridobitev novih podatkov, ki bi lahko koristili pri opredeljevanju pomembnosti SNP-jev za razvoj raka želodca in boljšemu razumevanju vpletenosti genov, ki sodelujejo pri podvajanju celic, v nastanek bolezni. S podrobnimi analizami izbranih genomskih SNP-jev bomo razširili nabor informacij o tveganju za razvoj raka pri posameznikih in o občutljivosti oziroma odzivnosti na zdravljenje pri bolnikih z napredovalo boleznijo. Ker je proces od zgodnje kromosomske nestabilnosti in aneuploidije do nastanka agresivnih neoplazij dokaj počasen, bi lahko opredelitev večjega števila polimorfizmov v genomih bolnikov nudila veliko možnosti za razvoj diagnostičnih metod. Po drugi strani pa predstavljajo mitotski geni tudi idealne tarče za razvoj usmerjenih bioloških zdravil za zdravljenje raka, saj bi zaviranje oziroma ustavitev celičnega cikla v ključnih mitotskih kontrolnih točkah lahko sprožilo programirano celično smrt.

ANG

The main objective of the research is obtaining new information about the importance of SNPs in genes, which are implicated in cell replication, for gastric cancer development. Detailed analyses of selected genomic SNPs will expand current knowledge of gastric cancer predisposition and could provide information about cancer risk and susceptibility in individuals and predict responses to therapy. Due to slow progression of the disease from early chromosomal instability and aneuploidy to malignant phenotype, the analyses of polymorphisms could provide opportunities for the development of effective diagnostic methods. Mitotic genes could also be targets for development of biological therapeutics, because their inactivity leads to apoptosis and consequently death of malignant cells.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Pridobljeni večji nabor kandidatnih genov, katerih prepleteno delovanje ima verjetno pomembno vlogo pri razvoju raka želodca, bi lahko prispeval k dvigu ravni klinične diagnostike. Zbrani eksperimentalni podatki bi lahko omogočili boljše spremljanje poteka bolezni in usmerjanje zdravljenja. Poleg tega so mitotski geni zanimiva tarča za razvoj novih usmerjenih bioloških zdravil. Raziskava poteka v sodelovanju z zdravniki Onkološkega inštituta, ki bodo celovito seznanjeni z rezultati in ugotovitvami študije. Neposredno sodelovanje raziskovalcev z zdravniki bo omogočilo hiter pretok novih znanj in spoznanj iz laboratorijev v klinično prakso, kar bo vplivalo tudi na kakovost in učinkovitost zdravljenja bolnikov. V raziskovalno delo sta bili vključeni tudi študentki dodiplomskega študija Biokemije, ki sta v okviru projekta izdelali diplomski deli. Vključenost študentov v raziskovalni proces pomembno prispeva k dvigu nivoja pedagoškega procesa.

ANG

The analyses of candidate genes and determination of their possible interconnected effect on gastric cancer development, could contribute to better clinical diagnostics. The data could enable better prediction of the disease progression. On the other hand, mitotic genes could also be appropriate targets for the development of biological pharmaceuticals.

The samples were obtained from the Institute of Oncology, therefore we will inform the physicians about the results and findings of the study. A direct cooperation of researchers and physicians could enable fast transfer of research findings and knowledge from laboratories to clinical practice; what in the end affects also the quality and efficacy of treatment of cancer patients.

We also included two students from undergraduate programme of Biochemistry in the research process. Involvement of students in research is an important contribution to the educational activities and pedagogical process.

10. Samo za aplikativne projekte!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem 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!**Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	identitete					
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 sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

1.	Sofinancer			
	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			
2.	Sofinancer			
	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		
3.	Sofinancer		
	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		

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Petra Hudler	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

21.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/174

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11).

[Nazaj](#)

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta 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. [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/prepišite 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](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

70-EB-45-82-96-5D-63-9E-F2-EC-00-14-E0-E0-A6-4C-BB-1C-CC-B2