

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/242



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2412
Naslov projekta	Genetski polimorfizmi presnovnih poti pri avtizmu
Vodja projekta	13023 Tadej Battelino
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2085
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.05 Reprodukcijska biologija človeka
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.02
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

V sklopu raziskovalnega projekta smo zbrali 144 vzorcev bolnikov s spektroavtistično motnjo (SAM). Vzorce smo klinično razdelili v tri podskupine: klasični avtizem, Aspergerjev sindrom in pervazivna razvojna motnja, ki ni drugače opredeljena. Analizirali smo številne gene, za katere smo pričakovali, da so njihovi produkti vpleteni v razvoj SAM. Kljub klinični kompleksnosti bolezni smo dokazali povezavo med določenimi genetskimi variantami in povišanim tveganjem

za razvoj SAM. Glede na stopnjo neraziskanosti etiologije SAM so ti rezultati pomembno doprinesli k temeljnemu vedenju o njenem genetskem ozadju. Boljše poznavanje genetskih in metabolnih dejavnikov bo pri določenem bolniku lahko osnova za individualizirano zdravljenje.

Skupaj smo zaključili genetsko analizo 18 različnih genov, vključenih v različne celične procese in njihovo regulacijo (oksidativni stres, vnetni odziv, sinteza dušikovega oksida in metabolizem holesterola in glioksala), in sicer gene za superoksid dismutazo 1, 2, 3, sintazo dušikovega oksida 1, 2, 3, katalazo, glutationsko peroksidazo 1, 4, glioksilazo 1, 2, glutationsko-S-transferazo $\mu 3$ in $\pi 1$, LDL receptor, criopirin, sentrin, sentrin 2, SMT3 homolog 1. Analizirali smo tudi 6 genov, ki kodirajo regulatorne mikro RNA molekule (*MIR98*, *MIR188*, *MIR208*, *MIR221*, *MIR222*, *MIR362*). Opređeljene variante smo ovrednotili z analizo 200 zdravih kontrolnih vzorcih.

Analize genov *SOD1*, *SOD 2* in *SOD 3* so dokazale povezavo variant v nekodirajočih regijah gena *SOD1* s povišanim tveganjem za razvoj SAM. Rezultate smo predstavili na mednarodnem simpoziju (1) in jih opisali v rokopisu, ki je v končni fazi ocenjevanja uredniškega odbora revije Autism Research Journal. Analize genov *GLO1* in *GLO 2* pa je dokazala povezavo med povišanim tveganjem za razvoj SAM in varianto rs4746 v *GLO1*. Rezultate bomo opisali v rokopisu, ki bo v kratkem poslan za objavo.

V sklopu projekta smo razvili napredno metodo analize rezultatov talilnih krivulj DNA v visoki resoluciji (HRM), ki omogoča hitrejšo in natančnejšo analizo večjega števila vzorcev. V pripravi je rokopis, ki opisuje uporabnost te tehnologije. Rezultate smo že predstavili na mednarodnem simpoziju (2). Rezultate analize genov *GLO1* in *GLO2* in HRM metodo bomo predstavili tudi na 26. strokovnem sestanku hematološkega združenja aprila 2013.

KOVAČ J. in sod. Analysis of superoxide dismutase gene family in patients with autistic spectrum disorder in Slovenian population. V: RE(ACT) 2012 : International congress on research of rare and orphan diseases, Basel 2012, str. 103. COBISS.SI-ID 29626073)

KOVAČ J. in sod. Optimized high resolution melting (HRM) analysis algorithm improves detection rate of genetic variants. International Symposium at 40th Anniversary of Institute of Biochemistry and_ 20th Anniversary of Medical Centre for Molecular Biology, Ljubljana 2012, str. 88. COBISS.SI-ID 353964)

ANG

Overall 144 samples of patients with autism spectrum disorders (ASD) were collected during project course. All participants were clinically classified into 3 groups: autism, Asperger syndrome and pervasive developmental disorder—not otherwise specified. Several selected genes presumed to be involved in ASD aetiology were analysed. ASD is clinically extremely complex disease. Nevertheless, genetic analyses revealed the involvement of certain genetic variants in the aetiology of ASD. Those results have contributed to the understanding of the ASD complexity. This brings important new basic knowledge on aetiology of the disease as well as provides further new clinically relevant knowledge. It will contribute to the improvement in personalized medical treatment of ASD individuals.

Altogether 18 different genes involved in different cellular processes (oxidative stress, inflammation, nitric oxide synthesis, methylglyoxal metabolism, etc), namely superoxide dismutase 1, 2, 3, nitric oxide synthase 1, 2, 3, catalase, glutathione peroxidase 1, 4, glyoxalase 1, 2, glutathione-S-transferase $\mu 3$ and $\pi 1$, LDL receptor, cryopyrin, sentrin, sentrin 2, SMT3 homolog 1. Additionally, we analysed variants in 6 different genes encoding regulatory micro RNA molecules (*MIR98*, *MIR188*, *MIR208*, *MIR221*, *MIR222*, *MIR362*). The variants found in ASD participants were also analysed in 200 samples of healthy subjects.

The analyses of *SOD1*, 2 and 3 genes revealed association between increased risk of ASD and noncoding *SOD1* variants. Those findings were presented at international symposium (1) and are reported in manuscript sent for the publication in the Autism Research Journal. The manuscript is currently in final review stage. The analysis of *GLO1* and 2 revealed additional association of *GLO1* variant rs4746 with aetiology of ASD. Manuscript describing those results is underway and will be sent in review for the publication shortly.

Furthermore, we developed advanced method for analysis of high resolution melting of DNA amplicons. The method is more precise and enables quicker analyses of more samples. Its development and usefulness was already presented at international symposium (2) and we are preparing manuscript for the publication. The results of analysis of *GLO1* and 2 genes variants as well as development of HRM method will be presented at 26th meeting of Slovenian Haematological Society in April 2013.

KOVAČ J et al. Analysis of superoxide dismutase gene family in patients with autistic spectrum disorder in Slovenian population. V: RE(ACT) 2012 : International congress on research of rare

and orphan diseases, Basel 2012,p. 103.COBISS.SI-ID 29626073)
KOVAC J et al. Optimized high resolution melting (HRM) analysis algorithm improves detection rate of genetic variants. International Symposium at 40th Anniversary of Institute of Biochemistry and_ 20th Anniversary of Medical Centre for Molecular Biology, Ljubljana 2012,p. 88. COBISS.SI-ID 353964)

4.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Cilji raziskovalnega projekta so bili večinoma doseženi. Celotno število bolnikov je nekoliko manjše od načrtovanega (144 od načrtovanih 200). Vzrok za to je manjša pripravljenost bolnikov in njihovih staršev za sodelovanje pri raziskavi, kar je glede na naravo bolezni mogoče razumeti. Obseg laboratorijskih biokemičnih in genetskih analiz je bil prilagojen količini odobrenega denarja.

Vse prejete vzorce smo klinično razdelili v tri podskupine: klasični avtizem, Aspergerjev sindrom in PDD-NOS (pervazivna razvojna motnja, ki ni drugače opredeljena). Tudi v tem letu smo nadaljevali z analizo izbranih genov, ki so vključeni v različne celične procese (oksidativni stres, vnetni odziv, sinteza dušikovega oksida in metabolizem metilglioksala). Prisotnost variant, ki so bile opredeljene pri bolnikih, smo vedno preverili tudi v skupini 200 zdravih preiskovancev.

Skupaj smo zaključili genetsko analizo 18 različnih genov, ki so vključeni v različne celične procese in njihovo regulacijo (oksidativni stres, vnetni odziv, sinteza dušikovega oksida in metabolizem holesterola in metil-glioksala), in 6 genov, ki kodirajo regulatorne mikro RNA molekule (miRNA). To je skupaj 24 genov, kar je 7 več od načrtovanega.

V sklopu projekta *Genetski polimorfizmi presnovnih poti pri avtizmu* smo analizirali 18 genov, ki kodirajo sledeče proteine:

- superoksid dismutaza 1
- superoksid dismutaza 2
- superoksid dismutaza 3
- nevronska sintaza dušikovega oksida
- epitelna sintaza dušikovega oksida
- inducibilna sintaza dušikovega oksida
- katalaza
- glutationska peroksidaza 1
- glutationska peroksidaza 4
- glioksilaza 1
- glioksilaza 2
- glutationska-S-transferaza $\mu 3$
- glutationska-S-transferaza $\pi 1$
- LDL receptor
- cryopirin
- sentrin
- sentrin 2
- SMT3 homolog 1

Poleg naštetih genov smo analizirali tudi genetske variante 6 genov, ki kodirajo regulatorne mikro RNA molekule (miRNA):

- *MIR98*
- *MIR188*
- *MIR208*
- *MIR221*
- *MIR222*
- *MIR362*

Zaključili smo dodatne genetske analize variant, ki so bile prisotne pri preiskovancih, in sicer v genih za superoksid dismutazo 1 (*SOD1*), superoksid dismutazo 2 (*SOD2*), superoksid dismutazo 3 (*SOD3*). Izkazalo se je, da obstaja povezava med genetskimi variantami v nekodirajočih regijah gena *SOD1* in povišanim tveganjem za razvoj spektroavtistične motnje. Te rezultate smo predstavili v okviru mednarodne konference RE(ACT) 2012 v Baslu (1) in jih opisali v znanstvenem rokopisu, ki je v fazi ocenjevanja s strani strokovnjakov uredniškega odbora revije Autism Research Journal. Na dokončni odgovor o sprejetju še čakamo.

Analiza genetskih variant v genih glioksilaza 1 (*GLO1*) in glioksilaza 2 (*GLO2*) je pokazala povezavo med etiologijo spektroavtistične motnje in genetsko varianto rs4746 v genu *GLO1*.

Rezultate tega dela raziskave bomo opisali v rokopisu, ki bo v kratkem poslan za objavo v uveljavljeni CSI reviji z faktorjem vpliva.

V ostalih analiziranih genih nismo opredelili genetskih variant, ki bi bile statistično pomembno povezane z razvojem SAM.

Dodatno smo za potrebe projekta razvili napredno metodo analize rezultatov talilnih krivulj DNA v visoki resoluciji (HRM), ki omogoča hitrejšo in natančnejšo analizo večjega števila vzorcev. V pripravi je rokopis, ki opisuje uporabnost tehnologije analize DNA s pomočjo analize talilne krivulje v visoki ločljivosti. Razvoj in uporabnost metode smo že predstavili na mednarodnem simpoziju ob 40. obletnici Inštituta za biokemijo in 20. obletnici Medicinskega centra za molekularno biologijo v Ljubljani 27.6.2012 (2).

Rezultate analize genov *GLO1* in *GLO2* ter uporabnost HRM metode bomo predstavili tudi na 26. strokovnem sestanku hematološkega združenja, ki bo potekal v aprilu 2013.

V sklopu projekta smo analizirali veliko število genov, za katere smo pričakovali, da so njihovi genski produkti vpleteni v razvoj spektra avtistične motnje. Kljub veliki klinični kompleksnosti in različnosti spektra avtistične motnje, smo z genetskimi analizami in statistično obdelavo podatkov dokazali povezanost med genetskimi variantami, ki vplivajo na metabolizem reaktivnih kisikovih zvrsti in povišanim tveganjem za razvoj spektra avtistične motnje. Glede na stopnjo neraziskanosti etiologije avtizma so ti rezultati pomembno doprinesli k temeljnemu vedenju o genetskem ozadju avtizma. Boljše poznavanje genetskih in metabolnih dejavnikov bo namreč pri določenem bolniku lahko osnova za bolj usmerjeno in individualizirano zdravljenje otrok z avtizmom. Nekoliko se je zavlekla zaključna faza objave znanstvenega prispevka, za katerega smo predvidevali, da bo recenzija zaključena bistveno hitreje. Priprava še dveh rokopisov za objavo v SCI reviji je v zaključni fazi. Kljub zaključku projekta se bodo analize izbranih genov nadaljevale, saj načrtujemo v raziskavo vključiti dodatne bolnike s spektra avtistično motnjo prav tako pa želimo povečati nabor zdravih kontrol.

1. KOVAČ, Jernej in sod. Analysis of superoxide dismutase gene family in patients with autistic spectrum disorder in Slovenian population. V: RE(ACT) 2012 : International congress on research of rare and orphan diseases, Basel 2012, str. 103. [COBISS.SI-ID 29626073]
2. KOVAČ, Jernej in sod. Optimized high resolution melting (HRM) analysis algorithm improves detection rate of genetic variants. International Symposium at 40th Anniversary of Institute of Biochemistry and 20th Anniversary of Medical Centre for Molecular Biology, Ljubljana 2012, str. 88. [COBISS.SI-ID 353964]

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Cilj raziskave, to je boljše poznavanje genetskih in presnovnih dejavnikov, ki bi pri določenem bolniku lahko bili vpleteni v patogenezo bolezni, je bil dosežen.

Predpostavljena hipoteza, da bodo genetski polimorfizmi v preiskovanih genih za presnovne poti obrambe pred oksidativnim stresom in razstrupljanja statistično značilno povezani različnimi kliničnimi slikami avtizma, je bila dokazana.

Specifična cilja ocena nevro-vedenjske simptomatike s kliničnim pregledom in specifičnimi testi ter ugotavljanje povezav med genotipom in fenotipom sta bila dosežena. Specifični cilj genotipizacija polimorfizmov na 17 genih, ki vplivajo na delovanje presnovne poti obrambe pred oksidativnim stresom in razstrupljanja v skupini bolnikov z avtizmom, je bil z analizo skupaj 24 genov presežen.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

/

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

	Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	29623769	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Zdravljenje z GAD65 antigenom pri novo odkriti sladkorni bolezni tip 1	
		ANG GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus	
	Opis	SLO GAD65, izoforma dekarboksilaze glutaminske kisline, je pomemben antigen pri sladkorni bolezni tipa 1 je 65-kD. Hipoteza je predpostavljala, da lahko alum-modificiran GAD65 (GAD-alum) ohrani delovanje beta celic bolnikov z novoodkrito sladkorno boleznijo tipa 1. METODE: V raziskavo je bilo vključenih 334 preiskovancev, starih med 10 in 20 let, z novo odkrito sladkorno boleznijo in delno ohranjeno funkcijo beta celic (C-peptid nad 0,3 ng/l) ter prisotnimi protitelesi proti GAD65. Preiskovanci so po naključni izbiri prejeli ali 4 odmerke cepiva, dva odmerka cepiva in dva placeba, ali štiri odmerke placeba, na dvojno slep način. Glavna opazovana vrednost je bila sprememba v stimuliranem c-peptidu po 15 mesecih, dodatno pa še glikiranega hemoglobina, povprečni dnevni odmerek insulina, stopnjo hipoglikemije in raven stimuliranega C-peptida na tešče in njegov maksimum. REZULTATI: Raven stimuliranega C-peptida se je zmanjšala na podobno stopnjo v vseh študijskih skupinah. Stimuliran c-peptid se pri 15 mesecih ni razlikoval med skupinami, prav tako ni bilo razlik v odmerkih inzulina, glikoziliranem hemoglobinu. Neželeni učinki so bili v vseh skupinah redki in blagi brez statističnih razlik. ZAKLJUČEK: Zdravljenje z GAD-alum v 15-mesečnem obdobju ni ohranilo izločanja c-peptida in ni vplivalo na klinične parametre sladkorne bolezni tip 1. (Financiranje: Diamyd Medical in Swedish Child Diabetes Foundation; ClinicalTrials.gov št. NCT00723411).	
		ANG BACKGROUND: The 65-kD isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD65) is a major autoantigen in type 1 diabetes. We hypothesized that alum-formulated GAD65 (GAD-alum) can preserve beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes. METHODS: We studied 334 patients, 10 to 20 years of age, with type 1 diabetes, fasting C-peptide levels of more than 0.3 ng per milliliter (0.1 nmol per liter), and detectable serum GAD65 autoantibodies. Within 3 months after diagnosis, patients were randomly assigned to receive one of three study treatments: four doses of GAD-alum, two doses of GAD-alum followed by two doses of placebo, or four doses of placebo. The primary outcome was the change in the stimulated serum C-peptide level (after a mixed-meal tolerance test) between the baseline visit and the 15-month visit. Secondary outcomes included the glycated hemoglobin level, mean daily insulin dose, rate of hypoglycemia, and fasting and maximum stimulated C-peptide levels. RESULTS: The stimulated C-peptide level declined to a similar degree in all study groups, and the primary outcome at 15 months did not differ significantly between the combined active-drug groups and the placebo group (P=0.10). The use of GAD-alum as compared with placebo did not affect the insulin dose, glycated hemoglobin level, or hypoglycemia rate. Adverse events were infrequent and mild in the three groups, with no significant differences. CONCLUSIONS: Treatment with GAD-alum did not significantly reduce the loss of stimulated C peptide or improve clinical outcomes over a 15-month period. (Funded by Diamyd Medical and the Swedish Child Diabetes Foundation; ClinicalTrials.gov number, NCT00723411.).	
	Objavljeno v	Massachusetts Medical Society.; The New England journal of medicine; 2012; Vol. 366, no. 5; str. 433-442; Impact Factor: 53.298; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; A": 1; A': 1; WoS: PY; Avtorji / Authors: Ludvigsson Johnny, Krisky David, Casas Rosaura, Battelino Tadej, Castano Luis, Greening James, Kordonouri Olga, Otonkoski Timo, Pozzilli Paolo, Robert Jean-Jacques, Veeze Henk J., Palmer Jerry	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	26737881	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Kronična mukokutana kandidiaza pri bolnikih z APECED ali timomom korelira z avtoimunostjo proti Th-17 povezanim citokinom
		ANG	Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines
	Opis	SLO	Kronična mukokutana kandidiaza (MKK) je pogosto prisotna pri t-celični imunski pomanjkljivosti. Pri avtoimunskega poliglandularnega sindroma tip 1 (APECED) je MKK pogosto prvi klinični znak. Pri teh bolnikih smo ugotovili močno zmanjšan odgovor IL-17F in IL-22 na stimulacijo z antigenom <i>Candida albicans</i> , ob tem pa smo dokazali prisotnost nevtralizirajočih protiteles. Podobno smo dokazali tudi pri redkih bolnikih s timomom. Glede na dobljene rezultate sta IL-17F in IL-22 ključna v obrambnem mehanizmu proti okužbi s <i>Candido</i> . Vzrok za razvoj MKK pri bolnikih z APECED pa je tako avtoimunske narave
		ANG	Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is frequently associated with T cell immunodeficiencies. Specifically, the proinflammatory IL-17A-producing Th17 subset is implicated in protection against fungi at epithelial surfaces. In autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED, or autoimmune polyendocrine syndrome 1), CMC is often the first sign, but the underlying immunodeficiency is a long-standing puzzle. In contrast, the subsequent endocrine features are clearly autoimmune, resulting from defects in thymic self-tolerance induction caused by mutations in the autoimmune regulator (AIRE). We report severely reduced IL-17F and IL-22 responses to both <i>Candida albicans</i> antigens and polyclonal stimulation in APECED patients with CMC. Surprisingly, these reductions are strongly associated with neutralizing autoantibodies to IL-17F and IL-22, whereas responses were normal and autoantibodies infrequent in APECED patients without CMC. Our multicenter survey revealed neutralizing autoantibodies against IL-17A (41%), IL-17F (75%), and/ or IL-22 (91%) in >150 APECED patients, especially those with CMC. We independently found autoantibodies against these Th17-produced cytokines in rare thymoma patients with CMC. The autoantibodies preceded the CMC in all informative cases. We conclude that IL-22 and IL-17F are key natural defenders against CMC and that the immunodeficiency underlying CMC in both patient groups has an autoimmune basis.
	Objavljeno v		Rockefeller University Press; The Journal of experimental medicine; 2010; Letn. 207, št. 2; str. 299-308; Impact Factor: 14.776; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.875; A": 1; A': 1; WoS: NI, QA; Avtorji / Authors: Kisand Kai, Trebušak Podkrajšek Katarina, Bratanič Nevenka, Battelino Tadej
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	361900	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ocena odziva na tetrabiopterin in spontanega znižanja fenilalanina pri bolnikih z okvarjeno fenilalaninhidroksilazo
		ANG	Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness and spontaneous phenylalanine reduction in a phenylalanine hydroxylase deficiency population
	Opis	SLO	Obremenitveni test z BH4 smo izvedli pri 36 bolnikih iz 34 nesorodnih družin. Bolniki so imeli 29 različnih genotipov, med njimi jih 9 še ne opisanih. 13 bolnikov je imelo klasično PKU (35.1%), 14 milo PKU (37.8%) in 9 hiperfenilalaninemijo (27.0%). Skupaj je bilo 16 od 36 (44.4%) bolnikov z 12 od 29 (41.4%) različnih genotipov odzivnih na BH4, štirje (10.8%) so bili slabše odzivni. Odzivnih je bilo 6/9 (66.7%) bolnikov s hiperfenilalaninemijo, 10/14 (71.4%) z milo PKU in 0/13 s klasično PKU. 20 od 29 (68.9%) genotipov je zajemalo vsaj eno mutacijo s predvideno rezidualno aktivnostjo večjo od 10%, samo 11 (55%) od teh je bilo odzivnih na BH4. 73.3% genotipov z rezidualno

		encimsko aktivnostjo več kot 30% je bilo BH4 odzivnih. Za odzivnost je bila v naši populaciji bolnikov potrebna predvidena rezidualna aktivnost 15.5% .Spontano znižanje krvne vrednosti PHE je bilo opazno le pri bolnikih z milo PKU in ni predstavljalo pomembne vloge pri odzivu na BH4.	
	ANG	A BH(4) loading test was performed in 36 patients from 34 unrelated families. The patients had 29 different genotypes, and previous data on only eight of them were found in the BIOPKU database. Thirteen patients were classified as classic PKU (35.1%), 14 as mild PKU (37.8%) and 9 as MHP (27.0%). Blood Phe levels were shown to reach a plateau after three full days of increased natural protein ingestion. Measuring the 24-hour blood Phe levels (T(-24), T(-16), T(0)) on the fourth day of increased protein ingestion before BH(4) administration showed that within 24h Phe on average increased by 2.4% in MHP patients, decreased by 2.7% in mild PKU patients and increased by 9.7% in classic PKU patients (NS for all comparisons); Phe only slightly decreased in responders by 0.2% but increased in non-responders by 7.8% (P>0.05). Altogether, 16 of 36 (44.4%) patients represented by 12 of 29 (41.4%) different genotypes were proven to be BH(4) responders, and four (10.8%) were slow-responders. Responders were 6/9 (66.7%) MHP patients, 10/14 (71.4%) mild PKU patients and 0/13 classic PKU patients. Twenty of the 29 (68.9%) genotypes harbored at least one mutation with a known PRA of 10% or more but only 11 (55%) of them were BH(4)-responsive. Spontaneous reduction of blood Phe levels within 24h on the fourth day of natural protein loading was observed only in mild PKU patients and was shown not to be an important part of the BH(4)-response. 73.3% of genotypes containing at least one allele with a PRA of at least 30% were found to be BH(4) responsive; a PRA of at least 15.5% was needed for the responder genotype in our population.	
	Objavljeno v	Academic Press; Molecular genetics and metabolism; 2012; Vol. 107, iss. 1/2; str. 37-42; Impact Factor: 3.193;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.978; WoS: CQ, KM, QA; Avtorji / Authors: Žerjav-Tanšek Mojca, Grošelj Urh, Murko Simona, Kobe Helena, Repič-Lampret Barbka, Battelino Tadej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	26494169	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genetski polimorfizmi v genih za antioksidantne encime so povezani z diabetično retinopatijo pri sladkorni bilezni tip 1
		ANG	Genetic polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes are associated with diabetic retinopathy in type 1 diabetes
	Opis	SLO	Izhodišča: Oksidativni stres je pomemben dejavnik razvoja mikroangiopatskih zapletov sladkorne bolezni. Preiskovali smo polimorfizme genov, ki uravnavajo tvorbo reaktivnih kisikovih spojin v povezavi z diabetično retinopatijo. Metode: Vključenih je bilo 124 bolnikov, polovica je imela diabetično retinopatije, polovica pa so bili bolniki brez retinopatije, ki so se ujemali po starosti, spolu, trajanju sladkorne bolezni in presnovni urejenosti. Rezultati: Pokazala se je pozitivna korelacija med genotipom MnSOD Val/Val (OR 2.49, 95% CI 1.00-6.16, P = 0.045) in genotipom GSTM1-1 (2.63, 1.07-6.47, P = 0.031) z diabetično retinopatijo, njiuna kombinacija pa je tveganje še povečala (4.24, 1.37-13.40, P = 0.009). Drugi preiskovani polimorfizmi niso bili povezani niti z diabetično retinopatijo niti z nefropatijo. Zaključek: Izbrani polimorfizmi genov MnSOD in GSTM1 bi lahko bili del genetskega panela za določanje tveganja za diabetično retinopatijo.
		OBJECTIVE: Oxidative stress plays an important role in the development of microangiopathic complications in type 1 diabetes. We investigated polymorphicmarkers in genes encoding enzymes regulating production of	

		reactiveoxygen species in association with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy. RESEARCH DESIGN AND METHODS: A total of 124 patients with type 1 diabetes were investigated in this case-control study. All subjects were matched for sex, age, and duration of diabetes. Genotyping was conducted using real-time PCR for p.Val16Ala polymorphism in the MnSOD gene and c.C-262Tin the promoter region of the CAT gene. Multiplex PCR method was usedfor determination of GSTM1 and GSTT1 polymorphic deletions. Fluorescence-labeled PCR amplicons and fragment analysis was used for assessing the number of pentanucleotide (CCTTT)n repeats in inducible nitric oxide synthase. RESULTS: A positive association of MnSOD genotype Val/Val (odds ratio šORđ 2.49, 95% CI 1.00-6.16, P = 0.045) and GSTM1-1 genotype (2.63, 1.07-6.47, P = 0.031) with diabetic retinopathy but not with diabetic nephropathy was demonstrated. Additionally, the combination of the two genotypes conveyed an even higher risk (4.24, 1.37-13.40, P = 0.009). No otherinvestigated genetic polymorphisms were associated with either diabetic retinopathy or diabetic nephropathy. CONCLUSIONS: Selected polymorphisms in genes encoding MnSOD and GSTM1 could be added to a panel of genetic markers for identification of individuals with type 1 diabetes at an increased risk for developing diabetic retinopathy.
	Objavljeno v	American Diabetes Association.; Diabetes care; 2009; Vol. 32, no. 12; str. 2258-2262; Impact Factor: 6.718;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.317; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Hovnik Tinka, Dolžan Vita, Bratina Nataša, Trebušak Podkrajšek Katarina, Battelino Tadej
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	1916411 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Razvoj metod za poglobljeno razumevanje avtizma
		ANG Developing a deeper understanding of autism
	Opis	SLO Ogromna količina informacij, ki je prisotna na področju raziskovanja avtizma, otežuje povezovanje različnih dosežkov v koherentno sliko o spektroavtistični motnji. V prispevku predstavljamo uporabo algoritma RaJoLink, za iskanje kompleksnih povezav znotraj raziskav o spektroavtistični motnji. Z uporabo algoritma za analizo literature RaJoLink smo uspešno demonstrirali njegovo uporabnost, prav tako pa smo odkrili potencialno zanimivo povezavo avtizma z kalcineurinom in NF-kappaB faktorjem. Za potrditev, dejanske vrednosti te informacije so potrebne nadaljnje analize in raziskave.
		ANG In the field of autism, an enormous increase in available information makes it very difficult to connect fragments of knowledge into a more coherent picture. We present a literature mining method, RaJoLink, to search for matched themes in unrelated literature that may contribute to a better understanding of complex pathological conditions, such as autism. 214 full text articles on autism, published in PubMed, served as a source of data. Using ontology construction, we identified the main concepts of what is already known about autism. Then, the RaJoLink method, based on Swanson's ABC model, was used to reveal potentially interesting, but not yet investigated, connections between different concepts in research. Among the more interesting concepts identified with RaJoLink in our study were calcineurin and NF-kappaB. Both terms can be linked to neuro-immune abnormalities in the brain of patients with autism. Further research is needed to provide stronger evidence about calcineurin and NF-kappaB involvement in autism. However, the analysis presented confirms that this method could support experts on their way towards discovering hidden relationships and towards a better understanding of the disorder.
		Hindawi Publishing Corporation; Autism Research and Treatment (Print);

Objavljeno v	2011; Vol. 2011; 8 str.; Avtorji / Authors: Macedoni-Lukšič Marta, Petrič Ingrid, Cestnik Bojan, Urbančič Tanja
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	29625305	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Neprekinjeno merjenje glukoze 2011
		ANG	Continuous glucose monitoring in 2011
	Opis	SLO	Prof. dr. Tadej Battelino je bil večkrat vabljeni predavatelj in ima poglavja v mednarodnih monografijah s področja klinične uporabe neprekinjenega merjenja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni.
		ANG	Prof. Tadej Battelino was several times invited lecturer and has chapters in international textbooks on the clinical use of continuous glucose monitoring in diabetes mellitus.
	Šifra	B.04	Vabljen predavanje
	Objavljeno v	Wiley-Blackwell; ATTD 2011 Yearbook; 2012; Str. 21-41; Avtorji / Authors: Battelino Tadej, Bode Bruce W.	
	Tipologija	1.16	Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
2.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Zoisova nagrada za vrhunske dosežke v medicini
		ANG	Zois Award for outstanding achievements in medicine
	Opis	SLO	Prof. dr. Tadej Battelino je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini.
		ANG	Prof. Tadej Battelino was in 2012 awarded with Zois Award for outstanding achievements in medicine.
	Šifra	E.01	Domače nagrade
	Objavljeno v	televizijski, radijski, elektronski in tiskani mediji	
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela
3.	COBISS ID	1154324	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (urednik 2008-, član uredniškega odbora 2008-). Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643
		ANG	European journal of endocrinology. Battelino, Tadej (editor 2008-, editorial board member 2008-). Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643
	Opis	SLO	Urednik in član uredniškega odbora revije, ki jo vodi SCI, faktor vpliva 3.1
		ANG	Editor and editorial board member of SCI listed journal, impact factor 3.1
	Šifra	C.04	Uredništvo mednarodne revije
	Objavljeno v	European journal of endocrinology. Bristol: BioScientifica. ISSN 0804-4643	
	Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
4.	COBISS ID	27645401	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Sladkorna bolezen pri otrocih: sodobno zdravljenje
		ANG	Diabetes in children: current management
	Opis		Vabljen predavanje na uradni podiplomski šoli European Association for

		SLO	the Study of Diabetes (EASD): Minkowski Advanced Postgraduate Course. Prenos slovenskega znanja v tujino
		ANG	Invited lecture on the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Minkowski Advanced Postgraduate Course. Transfer of state-of-the-art knowledge.
	Šifra	B.04	Vabljen predavatelj
	Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Battelino Tadej	
	Tipologija	3.16	Vabljen predavatelj na konferenci brez natisa
5.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Organizacija 35. srečanja ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes)
		ANG	Organisation of the 35th annual meeting of ISPAD (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes)
	Opis	SLO	Prof. dr. Tadej Battelino je bil predsednik lokalnega organizacijskega odbora 35-ti svetovnega kongresa "International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes", ki je bil 2.-5. septembra 2009 v Ljubljani, in je združil 1400 pediatričnih diabetologov in raziskovalcev na tem področju iz vsega sveta.(www.ispad2009.com)
		ANG	Prof. dr. Tadej Battelino was the president of the local organising committee of the 35th »International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes", 2.-5. September 2009, in Ljubljana gathering 1400 paediatric diabetologists and researches from all over the world. (www.ispad2009.com)
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Pediatric diabetes, 2009, vol. 10, suppl. 2 http://www.ispad.org/EventDetail.html?ItemID=26	
	Tipologija	3.25	Druga izvedena dela

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Člani raziskovalne skupine so 2009-2012 objavili

54 izvirnih znanstvenih člankov, med njimi številne v revijah z izjemno visokim IF npr
 - BATTELINO, T et al Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes care, 2011, vol. 34, no. 4, 795-800 [COBISS.SI-ID 29623001]
 - PIRRONE, A, DEBELJAK, M. et al. Primary Immunodeficiency Diseases in two neighboring pediatric centers : registry data bring out a wide spectrum of diseases with complex clinical presentations. Clin Immunol, 2012, 37: 365-370 [COBISS.SI-ID 658348]

18 preglednih znanstvenih člankov kot npr.

- SCHNELL, O, ALAWI, H, BATTELINO, T et al The role of self-monitoring of blood glucose in glucagon-like peptide-1-based treatment approaches : a European expert recommendation. Journal of diabetes science and technology, 2012, 6:665-673.
 - NEUBAUER, D et al Recording conventional and amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care unit. Eur J Paediatr neurol, 2011, 15, 405-416 [COBISS.SI-ID 28718297]

20 sestavkov v monografski publikaciji kot npr

- BATTELINO, T. CSII and continuous glucose monitoring in children and adolescents. V: PICKUP, John C. (ur.). Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring, (Oxford diabetes library). Oxford; New York: Oxford University Press, 2009, str. 53-67[COBISS.SI-ID 26763225]
 - CHAPLIN, JE, NEUBAUER, D. RESPECT patient needs: relating expectations and needs to the participation and empowerments of children in clinical trials. Lengerich: Pabst Science Publ,

2012. VIII, 279 str. [COBISS.SI-ID 574380]

42 vabljenih predavanj na odmevnih mednarodnih konferencah kot npr.

- BATTELINO, T. Type 2 diabetes in the young - Do we have an age appropriate approach? : FEND 14th annual conference, 25th Sept 2009, Vienna [COBISS.SI-ID 26662105]

- NEUBAUER, D. Recording cEEG in aEEG in the neonatal intensive care unit : invited lecture at the EPNS Research Meeting 2012, 14.-15.12, Beuggen-Rheinfelden, Germany 2012 [COBISS.SI-ID 574636]

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Kljub veliki klinični kompleksnosti in različnosti spektroatvistične motenj smo z genetskimi analizami in statistično obdelavo podatkov dokazali povezanost med genetskimi variantami, ki vplivajo na metabolizem reaktivnih kisikovih zvrsti in povišanim tveganjem za razvoj spektroatvistične motnje. Glede na stopnjo neraziskanosti etiologije avtizma so ti rezultati pomembno doprinesli k temeljnemu vedenju o genetskem ozadju avtizma. Boljše poznavanje genetskih in metabolnih dejavnikov bo namreč pri določenem bolniku lahko osnova za bolj usmerjeno in individualizirano zdravljenje otrok z avtizmom, hkrati pa bodo nekateri rezultati lahko uporabni tudi v klinični praksi.

ANG

Autism is clinically extremely complex disease, but the pathogenesis is still poorly understood. Nevertheless, the thorough evaluation of genetic background of metabolic pathway revealed the involvement of reactive oxygen species metabolism genes in the aetiology of ASD. Those results have contributed to the understanding of the ASD complexity and its genetic background. This brought important new basic knowledge on aetiology of the disease as well as provide further new clinically relevant knowledge. It will contribute to the improvement in targeted and personalized medical treatment of the individuals with ASD.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Avtizem predstavlja v sodobni družbi naraščajoč problem z vedno višjo pogostnostjo in vedno večjo družbeno odmevnostjo. Kljub resnosti in teži te patologije je etiologija zaenkrat skoraj povsem nepoznana, možni učinkovitega zdravljenja pa praktično ni. Zato je opredelitev genetskega ozadja bolezni tako za bolnike, njihove družino in tudi za družbo kot celoto izjemnega pomena.

Ker je raziskava prinesla poleg bazičnih tudi klinično uporabne rezultate, lahko pričakujemo:

- boljšo zdravstveno oskrbo te patologije,
- boljšo kvaliteto življenja bolnikov in družin,
- manj izgube delovni dni družinskih članov/skrbnikov,
- znižanje posrednih in neposrednih stroškov, povezanih s to patologijo.

ANG

Autism presents in the modern society a growing problem with an increasing incidence and large public attention. The aetiology of autism remains despite the seriousness of the disease and the ongoing research largely unknown. More so, there is no effective treatment. Hence novel knowledge on the genetic background of the disease is of paramount importance for the society.

Results of this project brought in addition to basic knowledge also clinically relevant new knowledge. This might lead to:

- improvement of the medical service provided to patients with autism,
- increase of the quality of life of patients and their families
- decrease of the amount of working days lost by the caregivers,

- decrease of the direct and indirect costs relatet to this pathology.

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

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

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljaljskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

14.Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je soavtor izvirnega znanstvenega članka, ki obravnava preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1. Gre za članek z naslovom GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus, ki je bil objavljen v ugledni reviji The New England journal of medicine (N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):433-42) in ima faktor vpliva 53.29.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Prof. dr. Tadej Battelino je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini. Ukvarja se s kliničnimi raziskavami možnosti preprečevanja sladkorne bolezni tipa 1, ki je najpogostejša kronično neozdravljiva bolezen med otroki, mladostniki in mladimi odraslimi. Med najizvirnejšimi raziskavami je bilo preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1. Izjemne dosežke je imel pri kliničnih raziskavah uporabe inzulinskih črpalk in naprav za neprekinjeno merjenje glukoze pri sladkorni bolezni tipa 1. Razvil je genetski laboratorij na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana. Pomembno je njegovo povezovanje kliničnega dela s kliničnim in bazičnim raziskovanjem in s tem neposredni prispevek k izboljšanju kakovosti zdravstvene oskrbe kakor tudi prepoznavnosti slovenske medicine v svetu.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Tadej Battelino

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	29.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/242

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

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

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

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

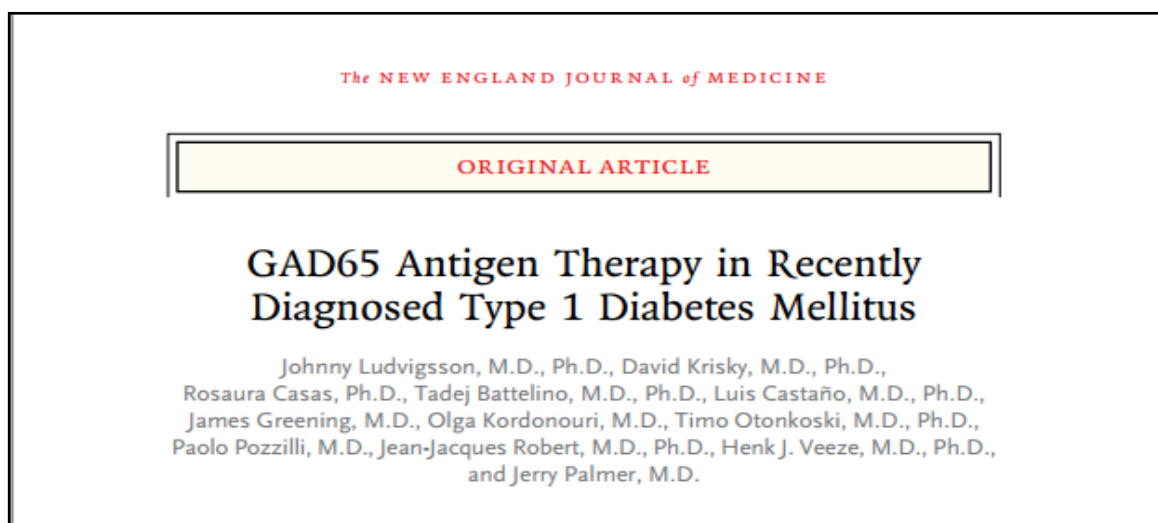
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

71-B9-B0-16-49-76-8F-FC-1B-15-59-C5-01-40-5F-0A-02-35-86-99

Področje: 3.05 Reprodukcijska človeka
Dosežek: 1.01 Izvirni znanstveni članek

Ludvigsson J et al: *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):433-42. doi:
10.1056/NEJMoa1107096.

GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus.



Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je soavtor članka, ki obravnava preizkušanje cepiva proti GAD65, ki je eden glavnih avtoantigenov pri sladkorni bolezni tipa 1, kar je prispevalo k razumevanju avtoimunskih procesov T-celične in humoralne imunosti v zgodnji fazi kliničnega stadija sladkorne bolezni tipa 1.

Področje: 3.05 Reprodukcijska človeka

Dosežek: E.01 Domača nagrada

Zoisova nagrada za vrhunske dosežke v medicini 2012

Prof.dr. Tadej Battelino, dr.med., pediater endokrinolog na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, je leta 2012 prejel Zoisovo nagrado za vrhunske dosežke v medicini. Izrednega pomena je njegovo povezovanje kliničnega dela s kliničnim in bazičnim raziskovanjem in s tem neposredni prispevek k izboljšanju kakovosti zdravstvene oskrbe, kakor tudi prepoznavnosti slovenske medicine v svetu.