

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1259

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

| | |
|--|---|
| Šifra programa | P1-0104 |
| Naslov programa | Funkcijska genomika in biotehnologija za zdravje |
| Vodja programa | 6135 Radovan Komel |
| Obseg raziskovalnih ur | 44.200 |
| Cenovni razred | D |
| Trajanje programa | 01.2004 - 12.2008 |
| Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji) | 104 Kemijski inštitut 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta 406 Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta |

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Program P1-0104 »Funkcijska genomika in biotehnologija za zdravje« je sestavljen iz dveh osnovnih blokov: (a) temeljnih raziskav (na molekularni ravni) fenomenov v biologiji celice, ki so povezani z nekaterimi medicinsko in družbeno najbolj perečimi patološkimi procesi, in (b) v aplikacijo usmerjenih raziskav načrtovanja in ustvarjanja novih zdravil za zdravljenje nekaterih bolezni, ki so velik problem današnje medicine. Program lahko razdelimo na dvanajst med seboj povezanih raziskovalnih sklopov:

Sklop 1: Funkcijska genomika in molekularna biologija onkogeneze

Kot modelno obliko raka smo izbrali adenokarcinom želodca, saj ta zaradi svoje kompleksnosti predstavlja poseben izziv: razlikujemo več histoloških oblik, ki imajo po vsej verjetnosti tudi različne molekulske poti nastanka, na njegovo pot pa vplivajo tudi različni notranji in zunanji okoljski dejavniki. Preučili smo sočasno diferencialno izražanje večih domnevnih onkogenov in ugotovili razlike pri njihovem izražanju v predrakastih lezijah in v različno razvitih oblikah adenokarcinoma, kar bi lahko bilo pomembno za medicinsko molekularno diagnostiko. Diferenčna preiskava mikrosatelitske DNA je pokazala korelacijo med statusom tumorja in nekaterimi označevalci MSI in LOH, kar smo objavili v evropski onkološki reviji, ki je rezultatom dala veljavo s tem, da so trije ugledni ameriški znanstveniki napisali uvodni pregledni članek (Leading Article: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 19(12):1038-40) kot uvod k naši objavi in v njem posebej pohvalili naš izvorni pristop multiple analize. Bolnike smo razvrstili v različne MSI in LOH podskupine in te povezali z določenimi tipi histološke diferenciacije tumorja, anatomskega izvora, post-kirurškega preživetvenega obdobja in prognoze.

V nadaljevanju smo pristopili k globalni analizi transkriptoma in proteoma adenokarcinoma želodca in za diferencialne preiskave transkriptoma uporabili visokogostotne ekspresijske DNA-čipe

Affimetrix ter metodo supresijske subtraksijske hibridizacije (SSH), za preiskavo proteoma pa diferencialno dvodimenzionalno gelsko elektroforezo (D-2DGE) v kombinaciji z masno spektrometrijo. V vseh treh primerih smo ugotovili večje število genov oz. proteinov (200-300), ki so pokazali razlike v izražanju med normalnim in tumorskim tkivom,

V sodelovanju s francoskim CNRS smo se lotili izdelave proteinskega čipa za preiskave proteoma v onkogenezi. Namen projekta je izdelava proteinskega biočipa, kot novega pristopa v raziskavah in diagnostiki raka, in sicer na ravni fenotipskih proteinskih markerjev.

Z mutacijsko analizo popravljalnega gena *hMLH1* smo pri slovenskih bolnikih z adenokarcinomom želodca odkrili 7 genskih sprememb, od katerih so bile tri zarodne mutacije in preostale štiri zarodni polimorfizmi. Novima, do sedaj še neopisanima mutacijama smo z bioinformatičnim pristopom predvideli biološko vlogo v onkogenezi in to nato potrdili s funkcijsko analizo v kvasovki *S. cerevisiae*.

Rezultate naših raziskav onkogeneze smo prikazali v 5 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 2: Preučevanje genskih in proteinskih interakcij pri celični delitvi

V raziskavah funkcijske genomike se veliko uporabljajo tudi modelni organizmi, kot je pivska kvasovka *Saccharomyces cerevisiae*, ki je enoceličen evkariont. Naše raziskave smo usmerili na gen *ECM11* in njegov produkt, protein Ecm11. Ugotovili smo, da ima *ECM11* vlogo v zgodnjih fazah mejoze, ki je evolucijsko ohranjen proces, pri katerem pride do haploidizacije genoma in nastanka spor ali spolnih celic. Ugotovili smo, da je funkcija proteina vezana na podvojevanje DNA in crossing-over. Uspelo nam je določiti specifično mesto sumoilacije Ecm11 na Lys5 in pokazati, da sumoilacija neposredno uravnava delovanje Ecm11 v mejozi.

S pretočnim citometrom smo kot prvi v Sloveniji vpeljali metodo celičnega sortiranja in v sodelovanju z ICGEB sledili celični cikel v mutantih kvasovke *S. cerevisiae* z inducirano kromosomsko translokacijo. Z našimi meritvami smo podprli ugotovitev, da pride v bližini mest kromosomskega zloma oz. zlitja do povečanega izražanja celih nizov genov, ki sovpadajo z dramatičnimi spremembami celične morfologije.

Rezultate naših raziskav smo prikazali v 3 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 3: Funkcijska genomika regeneracije tkiv

Regeneracija tkiv in onkogeneza sta antagonistična biološka procesa, vendar se pri obeh izražajo nekateri geni proliferacije, čeprav na drugačen način in v drugačnem vzorcu. Namen raziskave je bil ugotoviti regeneracijski transkriptom, ki bi ga v nadaljevanju lahko primerjali z ugotovljenimi transkriptomi onkogeneze in tako vzpostavili izhodišča za iskanje zanimivih molekularnih označevalcev oz. tarč za razvoj raziskovalnih in diagnostičnih onko-čipov.

Za našo študijo smo vzpostavili celoten laboratorij s tridesetimi živalmi vrste mehiški aksolotl (*Ambystoma mexicanum*), ki je neotenična dvoživka, sposobna regeneracije različnih organov, med temi tudi okončine, ki predstavlja osnovo znanj o regulatornih mehanizmi regeneracije. Z metodo zaviralne subtraksijske hibridizacije (SSH) smo določili diferencialno izražene gene posameznih stopenj regeneracije in ugotovili, da obstajajo razlike v izražanju glede na normalno tkivo okončine. Gene, med njimi številne, ki jih do sedaj še niso povezovali z regeneracijo okončine, smo identificirali na osnovi homologije z že znanimi sekvencami, ter jih razdelili v funkcionalne skupine. Z qRT-PCR metodo smo potrdili izražanje večine genov. Vse anotirane in neanotirane sekvence smo vnesli v podatkovno bazo.

Rezultati tega sklopa so preliminarni, čeprav so dobro izhodišče za nadaljnje raziskave; kot take smo jih zaenkrat objavili v mednarodni reviji *J. Physiol. Biochem.*

Sklop 4: Preučevanje mehanizmov celičnega signaliziranja

Odkrili in okarakterizirali smo prvo znano fosfodiesterazo cikličnih nukleotidov (cNMP-fosfodiesteraza) iz *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Encim, imenovan Rv0805, spada v razred III cNMP-fosfodiesteraz in je metalo-encim s tipičnim zvijem proteina, značilnim za proteine iz družine kalcineurinu podobnih fosfataz. Zanimivo je, da se v večini lastnosti razlikuje od že dobro raziskanih in v medicini znanih evkariontskih cNMP-fosfodiesteraz. Rv0805 je edina doslej znana cNMP-fosfodiesteraza v genomu *Mtb*, ki razgrajuje ciklične nukleotide tako *in vitro* kot *in vivo*. Zato je pomembna tarča pri odkrivanju njene vloge pri patogenezi *Mtb*. V tem obdobju pa smo začeli preučevati Rv0805-sorodne proteine tudi v drugih prokariotskih in evkariontskih organizmih.

Na področju metabolizma inozitolnih polifosfatov (IP), ki nastopajo med drugim tudi kot pomembne sekundarne sporočevalne molekule, smo prvi določili strukture glavnih produktov (različnih IPjev), ki jih sinetizirajo tri obstoječe izooblike sesalske inozitol heksakisfosfatne kinaze (IP6K). Tako smo prvi pokazali, da ti novi inozitol polifosfati vsebujejo energetsko bogate difosfatne in trifosfatne vezi, na določenih, stereo-specifičnih mestih inozitolnega obroča. Ker se ti encimi obnašajo podobno pri *in vitro* ter *in vivo* pogojih, so naši rezultati ključno izhodišče za nadaljnje raziskave biološke vloge omenjenih encimov in njihovih produktov, kot npr. pri uravnavanju rekombinacije DNA, ohranjanju dolžine telomerov, odzivu na stres, vezikularnem transportu, kemotaksiji, apoptozi ter fosforilaciji proteinov.

Rezultate naših raziskav smo prikazali v 4 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 5: Preučevanje citoskeleta in njegove vloge pri celičnem signaliziranju in nastajanju bolezenskega fenotipa:

Glavni cilj raziskav tega sklopa je bil identifikacija in karakterizacija ključnih biokemijskih in celičnih procesov, ki v celicah nastanejo v odgovor na prisotne mutirane keratine. S tehnologijo mikročipov smo določili skupine različno izraženih genov pri celičnih linijah bolnikov s kožno boleznijo epidermolitična buloza (EBS). To je še vedno prva tovrstna študija na tem področju, ki ima kot cilj globalni vpogled v metabolične spremembe, ki nastanejo kot posledica mutacij v keratinih.

Med skupinami genov z diferenčnim izražanjem smo zasledili kar nekaj "dual-specificity" fosfataz (DUSP). Zanimivo je znižanje izražanja teh genov pri obeh EBS-mutantah v primerjavi z zdravo, kontrolno celično linijo, ter konstitutivno zvišanje in aktivacija (fosforilacija) ERK- in p38-kinaz pri mutantah. Predpostavljamo, da so DUSP pomemben regulator stresnega odgovora celic, ker tvorijo negativno povratno zanko na tri najpomembnejše družine MAP-kinaz, tj. pri ERK-, c-JUN- in p38- signalni poti. V literaturi je vse več dokazov, da so DUSP pomembni regulatorji od p38, JNK in ERK odvisnega odgovora v različnih celicah in tkivih in zato postajajo zelo atraktivne tarče za razvoj novih terapij tudi za nekatera rakasta obolenja (rak prostate, rak dojke, rak pljuč in rak pankreasa). Menimo, da smo raziskavo razvili do stopnje, ko lahko začnemo raziskovati tudi nove metode zdravljenja velike skupine dednih bolezni kože.

Rezultate omenjenih raziskav smo prikazali v 5 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 6: Preučevanje sistemskih učinkov pri podpornem zdravljenju raka z eritopoetinom

V okviru tega sklopa preučujemo vpliv podporne terapije z rekombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEpo) med kemoterapijo bolnic z metastatskim rakom dojke. Nekatere raziskave so namreč pokazale, da bi rHuEpo lahko bil dejavnik tveganja, saj v določenih okoliščinah spodbuja proliferacijo celic.

Izdelali smo protokol za ločevanje tumorskih od normalnih celic s pomočjo gradientnega centrifugiranja v gostotnem mediju (Percoll) in na kodiranih ostankih biopsij postavili protokole za izolacijo celokupne RNA in proteinov. Pričeli smo z uvajanjem nove tehnike izoelektričnega fokusiranja za določevanje endogenega in rekombinantnega Epo v urinu. V študijo smo vključili prve bolnice z metastatskim rakom dojke, ki se zdravijo s kemoterapijo in so anemične, ter z novo opredeljenim postopkom začeli z zbiranjem krvi, urina in biopsij. Število primernih bolnic,

ki ustrezajo vsem zastavljenim vključitvenim pogojem, je manjše, kot smo pričakovali, zato smo se odločili, da v tem času, za preučevanje vpliva rHuEpo na izražanje genov v rakastih celicah, uporabimo dve celični liniji, MCF10A (netumorska epitelna celična linija tkiva dojke) in MCF7 (tumorska epitelna celična linija iz adenokarcinoma dojke). Z metodo qPCR v realnem času analiziramo vpliv rHuEpo na izražanje genov, prenos in terminacijo signala Epo. Pripravili smo tudi celične lizate, ki jih pošiljamo v analizo na Kinex servis, kjer jih bodo nanесли na mikromreže s protitelesi (KAM-1.1), ki omogočajo kvalitativno in kvantitativno analizo izražanja in fosforilacijskega stanja preko 650 proteinov, ki sodelujejo v celičnem signaliziranju ter nadzorujejo celično proliferacijo, stres in apoptozo.

Rezultate raziskav Epo-signalne poti smo do sedaj prikazali v 4 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah .

Sklop 7: Funkcijska genomika homeostaze holesterola

Študije uravnavanja izražanja holesterogenega gena Cyp51 smo usmerili v razumevanje mehanizmov, ki prispevajo k cirkadičnemu izražanju v jetrih. Rezultati kažejo, da transkripcijska faktorja Clock in Bmal1 nista odgovorna za cirkadiano izražanje Cyp51. Kot prvi smo pokazali, da so za cirkadiano uravnavanje odgovorne isoforme CREM, ter da to vpliva tudi na cirkadiano uravnavanje sinteze holesterola.

V okviru FP6 EU projekta Steroltalk smo dokončali pripravo izvornih DNA mikromrež Steroltalk v0,v2, ki obstajata v različicah s po 300 človeškimi geni oziroma mišjimi geni. Mikromreži smo validirali s primerjavo rezultatov hibridizacij istih RNA vzorcev z rezultati, pridobljenimi na komercialnih platformah Agilent in Affymetrix. Izkazali sta se za primerljivi ali celo boljši od komercialnih mikromrež pri preučevanju vpliva citokina TNF in ksenobiotika fenobarbitola na jetrni transkriptom mišk. Analizirali smo tudi transkriptom z atorvastatinom, rosuvastatinom in originalnimi hipolipidemiki perturbiranih človeških primarnih hepatocitov. Oba statina spremenita izražanje številnih genov. Glavna razlika je časovna dinamika delovanja in to, da rosuvastatin ne aktivira PXR in od njega odvisnih genov presnove zdravil. Oba akutno aktivirata glukoneogenezo, kar je lahko eden od vzrokov za miopatije. Moduliranih je 8 KEGG poti, od katerih jih je 5 enakih pri obeh statinih. S kombinacijo matematičnega modeliranja in Bayesovih mrež smo pokazali, da je za ugotavljanje stabilnih interakcij med geni ključno veliko število perturbacij, pri čemer inter-individualne razlike predstavljajo največji problem pri avtomatski izgradnji napovednih mrež.

V sodelovanju z BF (prof. dr. S. Horvat) smo rešil težak problem pogojnega izničenja gena Cyp51, ki kodira ključni encim pri uravnavanju biosinteze holesterola. Z izboljšanim konstruktom CYP51 loxP-frt za homologno rekombinacijo smo pridobili 5 himernih miši, ki imajo konstrukt Cyp51-loxP vstavljen na pravo mesto in so že primerne za preučevanje uravnavanja biosinteze holesterola in vpliva ksenobiotikov, seveda pa so tudi izhodišče za pridobitev homozigotov. Tehnologija transgeneze pri sesalcih je izredno zahtevna, tako eksperimentalno kot časovno, zato je omenjeni rezultat velik uspeh, ki to učinkovito metodologijo post-genomskih raziskav uvaja v naš prostor.

Rezultate raziskav smo prikazali v 18 SCI člankih, 3 preglednih člankih (2 SCI) in eni strokovni objavi.

Sklop 8: Genomika kompleksnih bolezni - psihiatrične motnje in njihovo genetsko ozadje

Psihiatrične motnje so dober model za preučevanje kompleksnih poligenских bolezni, za katere je značilno, da posamezna sprememba nima opaznega učinka. Do tega pride šele v primeru seštevka posameznih učinkov in njihove interakcije. Iskanje genetskih označevalcev v reprezentativnih populacijah je zato zelo pomembno na poti k izdelavi molekularnih diagnostičnih oz. preventivskih testov.

Številne študije obravnavajo vpletenost genov serotoninskega (5-HT) sistema v patogenezo depresije, impulzivnega in agresivnega ter samomorilskega vedenja. V naših študijah smo na 332

vzorcih DNA samomorilcev in 210 vzorcih DNA kontrol analizirali kandidatne SNP (polimorfizme) 5-HT receptorjev gena za triptofan-hidroksilazo 2 in 5-HT transporterja. Nedvoumni povezavi polimorfizmov z nagnjenostjo k samomoru nismo našli, vendar so ugotovitve pomemben prispevek k molekularni genetiki samomorilskega vedenja, saj raziskave izvajamo na slovenski populaciji, ki po samomorilskem količniku sodi v sam svetovni vrh. Pri preučevanju promotorskega polimorfizma -1019C>G 5-HT receptorja 1A smo v študijo zajeli tudi okoljske in stresne dejavnike za samomor (težave v zakonu, problemi z otroki, izguba službe) in pri samomorilcih opazili povezavo z značilno porazdelitvijo med kombiniranim genotipom CG/GG in genotipom CC. Naša študija je ena prvih, ki je v genetsko analizo samomora povezala z dejavniki okolja. Za polimorfizem 68G>C smo kot eni prvih ugotovili možno povezanost s samomorom med ženskami.

Rezultate predhodne študije (naše sodelovanje v preteklem evropskem 6FW projektu), o možni vpletenosti polimorfizmov v genih COMT, BDNF in v ghrelinskem genu v nastanek motenj hranjenja (bulimija, anoreksija), smo objavili skupaj z evropskimi partnerji. Značilno povezanost z boleznijo smo ugotovili pri genu BDNF, ki je tako prvi potrjeni kandidatni gen pri motnjah hranjenja, za gena COMT in ghrelinski receptor pa povezave nismo našli.

Dosežke tega sklopa smo prikazali v 7 člankih, ki smo jih objavili v mednarodnih revijah.

Sklop 9: Razvoj gensko ekspresijskih sistemov za biotehnoško proizvodnjo rekombinantnih proteinov

V kvasovki *Saccharomyces cerevisiae* smo preučevali ekspresijo genov pod vplivom promotorja GAL1. S pristopi genske tehnologije smo izdelali sistem za učinkovito izražanje heterolognih genov, ki je zanimiv za biotehnoško pridobivanje rekombinantnih proteinov. Visoko-produkcijski rekombinantni kvasni sev s spremenjeno galaktozno regulacijo transkripcije smo patentirali v Sloveniji in tudi vložili mednarodno patentno prijavo. Status mednarodne patentne objave je trenutno PCT A3, kar nam je omogočilo tudi objavo v mednarodni reviji.

Metodološke pristope za uporabo kvasovk v biotehnoški proizvodnji rekombinantnih proteinov smo prikazali v 4 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 10: Molekularna biologija glivnih citokromov P450 za razvoj protiglivnih zdravil (antimikotikov)

S pomočjo zaviralne odvzemne hibridizacije (SSH) smo raziskali diferencialno izražanje genov nitaste glive *Cochliobolus lunatus* (rastlinski patogen in oportunistični humani patogen) po dodatku progesterona. Transkripcijski profil kaže, da progesteron v glivi izzove globalen stresni odgovor, kar ne preseneča, saj je steroidni skelet strukturno podoben določenim rastlinskim protiglivnim obrambnim spojinam. Naša raziskava ponuja vpogled v doslej še neznan genom nemodelnega organizma.

Glive hidroksilirajo ksenobiotike v manj toksične snovi z encimi naddružine citokromov P450. V genomu *C. lunatus* smo identificirali gen, ki kodira benzoatno para-hidoksilazo (BPH), CYP53A15, ga rekombinantno izrazili in funkcijsko določili. Z izdelavo 3D modela, preučevanjem katalitskih značilnosti tega citokroma P450 in z mutantami z izbranim genom smo dokazali, da so naravna fenolna sredstva inhibitorji BPH. Skupaj z benzoatom povečajo učinek protiglivnega delovanja. Ker je BPH ključen encim pri detoksifikaciji fenolnih spojin in ker višji evkarionti zanj nimajo homologa, predstavlja obetavno tarčo za nova protiglivna sredstva.

Pri glivi *C. lunatus* smo določili dva gena, ki kodirata reduktazi citokromov P450 (CPR), kar je presenetljivo, saj naj bi več kot en tak gen vsebovale le rastline. Podrobneje sta bili narejeni analiza in filogenetske povezave med CPR in drugimi bolj sorodnimi reduktazami v glivnih genomih, ki jim je bilo določeno zaporedje. Ugotovili smo povezavo med visokim številom relevantnih reduktaz in vseh citokromov P450 v organizmu, ter nitasto razrastjo. Evolucijo večih CPR in njim podobnih drugih reduktaz je vodila zapletenost biokemijskih funkcij, ki jih je pogojevala nitasta razrast. Gena za obe CPR smo rekombinantno izrazili. V rekonstituciji z BPH iz istega organizma bomo poskušali dognati, kakšna je funkcija večih reduktaz *in vivo*, ter določiti

kako vplivajo na izbor substrata določenega citokroma P450.

Na tem področju smo rezultate naših raziskav prikazali v 3 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 11: Načrtovanje, modeliranje in biosinteza rekombinantnih zdravil:

Raziskave na področju načrtovanja in pridobivanja farmacevtsko zanimivih proteinov zajemajo razvoj novih bioloških zdravil na vsej poti od gena do učinkovine. V sodelovanju s farmacevtsko industrijo smo razvili inovativno tehnologijo za pridobivanje proteinskega biofarmaceutika. Posamezne segmente tehnologije smo patentno zaščitili: vložili smo mednarodne patentne prijave za razvoj visoko-produkcijskega seva, za postopek biosinteze in ekstrakcije brez denaturacije in renaturacije rekombinantnega proteina, dve prijavi za dva različna postopka separacije in dve prijavi za končno formulacijo farmacevtskega proteina.

Raziskave na področju biosinteze rekombinantnih proteinov so privedle do zanimivega odkritja neklastičnih inkluzijskih teles s posebnimi lastnostmi in visokim deležem pravilno zvitega tarčnega proteina, ki ga je mogoče izolirati z blago ekstrakcijo v nenedenaturirajočih pogojih. Pojav je zanimiv ne le z znanstvenega stališča, ampak odpira tudi široke možnosti za aplikacijo v biotehnologiji.

V okviru evropskega FW7 projekta »Nanobiopharmaceutics«, v katerem je Kemijski inštitut eden od partnerjev, razvijamo nov koncept priprave proteinskih nanodelcev na osnovi koordinativnih vezi, za kar smo oblikovali in pripravili v večjih količinah posebne analoge faktorja tumorske nekroze alfa. Te proteinske nanostrukture bi lahko služile kot osnova za protitumorsko terapijo s podaljšanim delovanjem ali pa za sprožitev povečanega imunskega odziva in tako nastanka protiteles proti TNF-alfa. Terapija, s katero bi zvišali raven telesu lastnih protiteles proti TNF alfa, bi bila namreč zanimiva za zdravljenje kroničnih vnetnih stanj, ki so povezana z bolezensko močno zvišanimi nivoji TNF-alfa, kot npr. pri revmatoidnem artritisu, Chronovi bolezni in psoriazi.

Rezultate teh raziskav smo prikazali v 16 člankih, objavljenih v mednarodnih revijah.

Sklop 12: Genomika in genske oz. molekularno-biološke osnove bolezni

Ta sklop zajema naša sodelovanja pri raziskavah genetskega ozadja nekaterih genetskih bolezni kot tudi pri populacijskih študijah, namenjenih preučevanju molekularne evolucije oz. za določanje oseb (sodna medicina). Rezultate smo objavili (7 člankov) na področju genetske analize populacij in na področju preučevanja molekulskih osnov bolezni (osteoporoza, adrenalna hiperplazija, policistične ledvice).

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Ocenjujemo, da smo zastavljene raziskovalne cilje v obdobju 2004 - 2008 tudi uresničili. S povezavo dveh predhodnih programskih skupin smo združili ekspertize s področij genske tehnologije, proteinske in strukturne biokemije, celične biologije, molekularne biologije, medicinske molekularne genetike in procesne biotehnologije ter jih začeli povezovati z vključevanjem nanotehnologije in bioinformatike ter s preučevanjem bioloških/fizioloških fenomenov na različnih bioloških ravneh. Dvanajst tematskih sklopov programa sedaj zožujemo na samo 6-7 sklopov, kar pomeni še bolj učinkovito in interdisciplinarno povezovanje v smeri sistemskega pogleda na obravnavanje bolezni, njihovo diagnostiko in zdravljenje. Povezovalno delujemo tudi navzven, saj smo uspešno koordinirali izgradnjo nacionalnega centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe, obenem pa koordiniramo tudi povezovanje 20 partnerskih laboratorijev oz. ustanov v center odličnosti Biotehnologija s farmacijo. Naši rezultati se ne odražajo samo v številu objav v mednarodnih znanstvenih revijah (85 člankov v omenjenem obdobju), temveč tudi v konkretnih prenosih v industrijsko proizvodnjo (rekombinantni biofarmaceutiki) in razvoju visokotehnoloških orodij (skupaj s partnerji iz

drugih ustanov) za nadaljnje raziskave na področju funkcijske genomike oz. sistemske biologije (bio-čipi, transgenske poskusne živali, ipd.). Večino raziskav smo privedli do stopnje, ki na široko odpira možnosti, da bomo ob nadaljevanju v sodobno post-genomsko znanost vpetega znanstveno-raziskovalnega dela že v kratkem pripeljali tudi do širšega preskoka v realne aplikacije – uvedbo novih sodobnih diagnostičnih pristopov in možnosti proizvodnje večjega števila novih bioloških zdravil. Posebno pozornost posvečamo tudi seznanjanju javnosti z našim raziskovanjem in izobraževanju na vseh ravneh javnega izobraževanja oz. šolskega sistema, saj menimo, da je dvig splošne ravni znanja iz biomedicine in biotehnologije za družbo velikega pomena.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

Večjih sprememb programa raziskovalnega programa ni bilo.

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

| | | Znanstveni rezultat | |
|----|--------------|---|--|
| 1. | Naslov | SLO | Prva strukturna in biokemijska opredelitev fosfodiesteraze cikličnih nukleotidov pri bakteriji <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| | | ANG | First structural and biochemical determination of the Rv0805 cyclic nucleotide phosphodiesterase from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| | Opis | SLO | Odkrili in okarakterizirali smo prvo znano fosfodiesterazo cikličnih nukleotidov iz bakterije <i>M. tuberculosis</i> (Mtb). Encim, imenovan Rv0805, spada v razred III cNMP-fosfodiesteraz in je metalo-encim s tipičnim zvitjem proteina, značilnim za proteine iz družine kalcineurinu podobnih fosfataz. V večini lastnosti se razlikuje od že dobro raziskanih in v medicini znanih evkariontskih cNMP-fosfodiesteraz. Zato je pomembna tarča pri odkrivanju vloge pri patogenezi Mtb in kot tak tudi potencialna tarča za razvoj novih zdravil. |
| | | ANG | Cyclic nucleotide monophosphate phosphodiesterase we have crystallised and identified as the Rv0805 gene product is, to date, the only identifiable cNMP PDE in the genome of <i>M. tuberculosis</i> . We have shown that Rv0805 is a cAMP/cGMP dual specificity PDE, and is unrelated in amino acid sequence to the mammalian cNMP PDEs. The structure of the catalytic core of Rv0805 was found distantly related to the calcineurin-like phosphatases, however possessing a unique substrate binding pocket. The enzyme seems be potential target for studying its role in Mtb pathogenesis. |
| | Objavljeno v | SHENOY Avinash R., CAPUDER Maja, DRŠKOVIČ Petra, LAMBA Dorian, VISWESWARIAH Sandhya S. and PODOBNIK Marjetka: Structural and biochemical analysis of the Rv0805 cyclic nucleotide phosphodiesterase from <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . <i>J. Mol. Biol.</i> , 2007 Jan 5; 365(1): 211-25; JCR IF: 4.472 | |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek | |
| | COBISS.SI-ID | 3583770 | |
| 2. | Naslov | SLO | Dinamika sidrnega proteina nineina v epitelijski celicah, reorganizacija mikrotubulov in možna povezanost z medcelično komunikacijo |
| | | ANG | Microtubule end-anchoring protein ninein dynamics in epithelial cells, microtubular relocation and possible involvement in intercellular communication |
| | Opis | SLO | Vzpostavljanje stika med epitelijskimi celicami in polarizacija teh celic so posledica obsežne reorganizacije mikrotubulov in sestavin centrosomov. Ugotovili smo, da je sidrni protein ninein zelo dinamičen in da v epitelijskih celicah ni navzoč samo v centrosomih, temveč tudi v obliki diskretnih citoplazemskih delcev. Dokazali smo sproščanje nineinskih delcev iz centrosoma in njihov pomik vzdolž mikrotubulov do ne-centrosomskih celičnih sidrnih mest, ki so povezana s tesnimi stiki polariziranih celic. Pojav, navzoč med diferenciacijo epitelijskega tkiva, bi lahko bil povezan z medcelično komunikacijo. |
| | | Cell-to-cell contact and polarisation of epithelial cells involve a major reorganisation of the microtubules and centrosomal components. We established that ninein is highly dynamic and that, in epithelial cells, it is | |

| | | | |
|--------------|--------------|---|---|
| | | ANG | present not only at the centrosome but also in the cytoplasm as distinct speckles. We found ninein speckles are released, during epithelial differentiation, from the centrosome and move in a microtubule-dependent manner within the cytoplasm and thus establish that epithelial cells possess the mechanical means for relocation of ninein to non-centrosomal anchoring sites. |
| | Objavljeno v | | D. K. Moss, G. Bellett, J. M. Carter, Mirjana Liović, J. Keyton, A. R. Prescott, E. B. Lane, M. M Mogensen: Ninein is released from the centrosome and moves bi-directionally along microtubules. J. Cell Sci. (2007) – Sep 1;120(Pt 17):3064-74; JCR IF: 6.383 |
| | Tipologija | | 1.01 Izvirni znanstveni članek |
| | COBISS.SI-ID | | 3794970 |
| 3. | Naslov | SLO | Uravnavanje gena za lanosterolno 14alfa-demetilazo (CYP51) v homeostazi holesterola |
| | | ANG | Regulation of the lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) gene at the cholesterol homeostasis |
| | Opis | SLO | Naslovnični članek prinaša temeljna spoznanja o uravnavanju gena za lanosterolno 14alfa-demetilazo (CYP51), ki smo ga klonirali v predhodnih raziskavah. Encim po povratni zvezi uravnava homeostazo holesterola, in sicer preko proteinov, ki se vežejo na genske regulatorne elemente (SREBPs). Izpostavitvev JEG-3 celic forskolinu, ki je sicer mediator od cAMP odvisne signalne poti, povzroči zgodnji odgovor CYP51, kar do sedaj še ni bilo opisano pri kakšnem holesterologenem genu. |
| | | ANG | This Cover Article is contributing basic knowledge on the regulation of lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) we have cloned previously. The enzyme responds to cholesterol feedback regulation through sterol regulatory element binding proteins (SREBPs). The majority of cAMP-dependent transactivation is mediated through a single CRE (CYP51-CRE2). Exposure of JEG-3 cells to forskolin, a mediator of the cAMP-dependent signaling pathway, provokes an immediate early response of CYP51, which has not been described before for any cholesterologenic gene. |
| | Objavljeno v | | Martina Fink, Jure Ačimovič , Tadeja Režen, Nataša Tanšek, and Damjana Rozman: CHOLESTEROGENIC LANOSTEROL 14 -DEMETHYLASE (CYP51) IS AN IMMEDIATE EARLY RESPONSE GENE. Endocrinology, 2005; 146(12):5321-31; JCR IF: 5.313 |
| | Tipologija | | 1.01 Izvirni znanstveni članek |
| COBISS.SI-ID | | 20426969 | |
| 4. | Naslov | SLO | Naravna fenolna sredstva kot ko-inhibitorji glivnega encima benzoatna para-hidroksilaza (BPH): razvoj novih protiglivnih zdravil |
| | | ANG | Naturally occurring phenolic compounds as co-inhibitors of the cloned bezoate para-hydroxylase (BPH): new antifungal drug development |
| | Opis | SLO | V genomu nitaste glive C. lunatus (rastlinski in oportuni človeški patogen) smo našli gen, ki kodira benzoatno para-hidoksilazo (BPH), CYP53A15. Z izdelavo 3D modela in preučevanjem katalitskih značilnosti tega citokroma P450 smo dokazali, da so naravna fenolna sredstva inhibitorji BPH. Skupaj z benzoatom povečajo učinek protiglivnega delovanja. Ker evkarionti nimajo homologa za BPH, predstavlja obetavno tarčo za nova protiglivna sredstva. Dosežek je bil predstavljen v 21. številki publikacije SciBX (2008), ki jo izdajata BioCentury in Nature, kot zanimiv za razvoj novih protiglivnih zdravil. |
| | | ANG | A novel cytochrome P450 was identified in the pathogenic filamentous ascomycete C. lunatus (plant and opportunistic human pathogen). The protein, classified into the CYP53 family, was capable of para-hydroxylation of benzoate. To guide functional analyses, protein structure was predicted by homology modeling. Some naturally occurring antifungal phenolic compounds inhibited CYP53A15, increasingly in the presence of benzoate. The result was exposed in the 21st volume of SciBX (2008) published by BioCentury and Nature, as being interesting for new, alternative antifungal drug development. |
| Objavljeno v | | Barbara Podobnik, Jure Stojan, Nada Kraševc, Matej Seliškar, Tea Lanišnik Rižner, Damjana Rozman, Ljerka Lah, Radovan Komel: Benzoate para hydroxylase of Cochliobolus lunatus var. Curvularia lunata CYP53 – a novel | |

| | | |
|--------------|--------------|--|
| | | antifungal drug target. J. Med. Chem., 2008; 51 (12): 3480-3486; JCR IF: 4.895 |
| | Tipologija | 1.01 Izvirni znanstveni članek |
| | COBISS.SI-ID | 3935770 |
| 5. | Naslov | SLO Podatkovna baza o eritropoetinskem receptorju |
| | | ANG Erythropoetin receptor data base |
| | Opis | SLO Kombinacija preglednega članka o eritropoetinskem receptorju ter izdelane podatkovne baze s številnimi spletnimi povezavami z drugimi genskimi in proteinskimi podatkovnimi bazami. Objavljeno v spletni izdaji revije Nature. |
| | | ANG A combination of a review article on EpoR and elaborated database harbouring a number of links with other gene and protein data basis. Published in the Nature on line edition. |
| | Objavljeno v | Debeljak Nataša and Arthur J. Sytkowski: EpoR; Erythropoetin receptor: a review. Nature (Basingstoke, Online); [Online ed.], 2007, vol. 425, pp. [1-11] - Review Paper & Data Bank: http://www.signaling-gateway.org/molecule/query?afcsid=A000863 ; [Nature: The Signalling Gateway- UCSD-Nature Molecule Pages (2007), A000863; published online: 19 Sept. 2007]. |
| | Tipologija | 1.02 Pregledni znanstveni članek |
| COBISS.SI-ID | 23209945 | |

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

| | | |
|--------------|--|---|
| | Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat | |
| 1. | Naslov | SLO Sodelovanje s farmacevtsko industrijo: F.17 / F.13 / F.05 |
| | | ANG Collaboration with pharmaceutical industry |
| | Opis | SLO Raziskovalci programske skupine na KI (L-11), že vrsto let sestavljamo mešano skupino raziskovalcev KI in LEKa, d.d., Biofarmacevtika: vsakoletna raziskovalno-razvojna pogodba sodi med največje pogodbe v Sloveniji med gospodarstvom in raziskovalnimi ustanovami. Sodelovanje je prineslo usposabljanje vodilnega LEKovega razvojnega kadra na področju biofarmacevtike (l. 2007 je bil v Mengešu odprt Novartisov razvojni center za biofarmacevtike) ter razvoj in prenos tehnologije za pridobivanje rekombinantnih peptidov, od katerih je eden že bil sprejet za proizvodnjo v okviru skupine Sandoz-Novartis. |
| | | ANG Group members acting at NIC are for years part of a mixed research team with scientists from the pharmaceutical company Lek d.d., Biopharmacy: these contracts are among the largest contracts signed in Slovenia between economy sector and research institutions. This collaboration brought formation of the leading developmental staff in LEK in the field of biopharmacy (in 2007 Novartis inaugurated its new R&D centre for biopharmaceuticals in Slovenia), as well as development and technology transfer for production of recombinant proteins, accepted into production within the group Sandoz-Novartis. |
| | Šifra | F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov |
| | Objavljeno v | http://www.ki.si/raziskovalne-enote/l11-laboratorij-za-biosintezo-in-biotransformacijo/ - sodelovanje z industrijo http://www.lek.si/slo/mediji/sporocila-za-javnost/3884/ V.Gaberc-Porekar et al.: Obstacles and pitfalls in the PEGylation technology. Curr. Opin. Drug Dis. Dev., 2008, 11(2): 242-50. Članek povzema spoznanja iz raziskav biosinteze analogov rekombinantnih citokinov, ki so privedla do prvih slovenskih rekombinantnih zdravil, upoštevanih tudi v okviru družbe Sandoz-Novartis. |
| Tipologija | 1.25 Drugi članki ali sestavki | |
| COBISS.SI-ID | 3883802 | |
| 2. | Naslov | SLO Osrednja vloga pri izgradnji in vodenje Centra za funkcijsko genomiko in bio- |

| | | |
|--------------|-----|--|
| | | čipe CFGBC ter vodenje CO "Biotehnologija s farmacijo" |
| | ANG | Central role in building-up and steering the Centre for Functional Genomics and Bio-Chips, as well as steering the CoE »Biotechnology with Pharmacy« |
| Opis | SLO | V konzorciju 11 ustanov smo l. 2005 ustanovili Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, ki deluje po načelih odprtega laboratorija splošnega nacionalnega pomena, z dostopom do aparatur za vse članice Slovenskega konzorcija za bio-čipe. Ustanovitev in delovanje CFGBC predstavlja tudi prvi uspeh prizadevanj Centra odličnosti "Biotehnologija s farmacijo" (R.Komel, vodja CoE), ki je bil ustanovljen leta 2004, v okviru razpisa Vlade RS za Evropske strukturne sklade za regionalni razvoj (ESRR). |
| | ANG | In 2005 we inaugurated, in a consortium of 14 partner institutions, the Centre for Functional Genomics na Bio-chips, a national centre operating as an open research instution for all Consortium members. Building and running the CFGBC can be considered as the first success in efforts of the CoE Biotechnology with Pharmacy (Head R. Komel), founded in 2004 following the call of the Governement of Slovenia for funding research infrastructure through European Funds for Regional Development (EFRD). |
| Šifra | | D.07 Vodenje centra/laboratorija |
| Objavljeno v | | http://cfgbc.mf.uni-lj.si/ http://www.ki.si/index.php?id=134&tx_ukki_pi1[uid]=129&tx_ukki_pi1[CMD]=achievement&cHash=037a9d37cf http://www.itechmed.net/index.aspx?menu=vs KOMEL, Radovan. Biočipi, ogledalo zdravja in bolezni : slovenska mreža funkcijske genomike. Delo (Ljubl.), 7. apr. 2003, leto 45, št. 80, ilustr., portret. |
| Tipologija | | 2.25 Druge monografije in druga zaključena dela |
| COBISS.SI-ID | | 2802970 |
| 3. Naslov | SLO | Mednarodni patenti |
| | ANG | International patents |
| Opis | SLO | V obdobju 2004-08 smo objavili 10 mednarodnih patentov in 5 patentnih prijav, in sicer s področja načrtovanja, pridobivanja, prečiščevanja in formulacije biofarmaceutikov ter inhibitorjev biosinteze holesterola. |
| | ANG | In the period 2004-08 we published 10 international patents and 5 patent applications, from the fields of design, production, purification and formulation of biopharmaceuticals as well as inhibitors of cholesterol biosynthesis. |
| Šifra | | F.32 Mednarodni patent |
| Objavljeno v | | Glej COBISS: Bibliografije - 2.24 Patent: za avtorje Gaberc-Porekar V., Komel R., Rozman D. |
| Tipologija | | 2.24 Patent |
| COBISS.SI-ID | | 3015194 |
| 4. Naslov | SLO | Organizacija mednarodne znanstvene konference |
| | ANG | Organization of an international scientific conference |
| Opis | SLO | D. Rozman je bila predsednica organizacijskega in znanstvenega odbora 15th International Conference on Cytochromes P450: Biochemistry, Biophysics and Functional Genomics, June 17. – 21. 2007, Bled, Slovenia (http://www.albatros-bled.com/icc2007/). Gre za mednarodno srečanje za raziskave encimov naddružine citokromov P450, ki so vključeni v presnovo zdravil kot tudi v mnoge endogene procese (sinteza holesterola, žolčnih kislin, steroidnih hormonov, vitamina D, etc.). Srečanja potekajo vsaki dve leti, v Sloveniji je bilo organizirano prvič, s preko 300 udeleženci iz 32 držav. |
| | | D. Rozman was a Head of the Organizing and Scientific Committee of the 15th International Conference on Cytochromes P450: Biochemistry, Biophysics and Functional Genomics, June 17–21, 2007, Bled, Slovenia. This international biannual meeting of scientists from the cytochrome P450 |

| | | |
|--------------|---|---|
| | | research field was organized in Slovenia for the first time. The cytochromes P450 superfamily includes major drug metabolizing enzymes in mammals and also several endogenous enzymes involved in cholesterol, bile acid, steroid hormones and vitamin D synthesis. The meeting hosted over 300 participants from 32 countries. |
| Šifra | B.01 | Organizator znanstvenega srečanja |
| Objavljeno v | http://www.albatros-bled.com/icc2007/ SELIŠKAR, Matej (ur.), ROZMAN, Damjana (ur.). 15th International Conference on Cytochromes P450, Bled, Slovenia, June 17th-21st, 2007. Biochemistry, biophysics, functional genomics : book of abstracts. Ljubljana: Faculty of Medicine, 2007. XL, 282 str., ilustr. ISBN 978-961-6264-89-1. | |
| Tipologija | 4.00 | Sekundarno avtorstvo |
| COBISS.SI-ID | 233480448 | |
| 5. Naslov | SLO | Zakonodaja o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (GSO) |
| | ANG | Legislation on the handling genetically modified organisms (GMOs) |
| Opis | SLO | Vodja PS, R.Komel, ki je predsedoval vladni Komisiji za pravno in etično ureditev raziskav na področju genske tehnologije, ki je sestavila Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi, sedaj vodi in skupaj z nekaterimi člani PS sodeluje pri delu Znanstvenega odbora za delo z gensko spremenjenimi organizmi (pri MOP RS) in tudi vodi državno Komisijo za gensko tehnologijo. |
| | ANG | Programme leader R. Komel was heading the governmental Commission for legal and ethical regulation of gene technology in Slovenia which elaborated the Law for Handling GSO. At present he is heading the Scientific board for handling with GMOs (at the Ministry for Environment) which also includes active contribution of some members of our programme group. R. Komel is also heading the national Commission for gene technology. |
| Šifra | F.34 | Svetovalna dejavnost |
| Objavljeno v | KOMEL R., CIMERMAN N., DOVČ P., GUBENŠEK F., JAVORNIK B., PIPAN N., SREBOTNJAK BORSELLINO M., ŠTRUKELJ B., TRONTELJ J., GRABNAR M., ZACHERL N., RAINER S., STREL B., LUKŠIČ A., ZUPANČIČ K.: Predstavitev predloga slovenskega zakona o genski tehnologiji. V: RASPOR P. (ur.), STREL B. (ur.), KOMAC M. (ur.). Stanje in razvojne možnosti biotehnologije v slovenskem prostoru, (Biotehnologija in mikrobiologija za prihodnost, 01). Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 2000, str. 245-259. | |
| Tipologija | 1.17 | Samostojni strokovni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji |
| COBISS.SI-ID | 2378616 | |

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Genetsko ozadje bolezni je že vrsto let poznano dejstvo. V predhodnih raziskavah smo s preiskavo genoma in kandidatnih bolezenskih genov odkrivali mutacije in polimorfizme in te povezovali z bolezenskimi fenotipi, v preprostejših primerih enogenskih bolezni pa celo ugotavljali mehanizme njihovega nastanka in poteka, kar je dalo osnove za gensko diagnostiko omenjenih bolezni. Z rastočimi spoznanji smo počasi začeli ugotavljati, da 'enogenskih bolezni' pravzaprav ni, saj tudi na tiste, za katere smo dokazali, da jih povzročajo mutacije v nekem genu, vplivajo še številni drugi dejavniki, često sproženi z razlikami v izražanju številnih drugih genov. Za še bolj zapleteno se je pokazalo raziskovanje bolezni, za katere vemo, da so izrazito večgenske in večfaktorske – in to so bolezni, ki predstavljajo največji problem za sodobno medicino in družbo in so zato tudi velik izziv za biomedicinsko znanost. Med omenjene bolezni spadajo tudi rak, bolezni srca in ožilja, diabetes, degenerativne bolezni osrednjega živčevja in duševne motnje.

Funkcijska genomika je nova, post-genomska veda, ki celico oz. njene biokemijske in patofiziološke fenomene ne obravnava več posamično in po posameznih molekulah, temveč jo razume kot integralen sistem in v tej luči preučuje hkratnost in zamreženost dogodkov, da bi v mreži interakcij poiskala molekulske kretnice dogajanj, razumela kompleksne biokemijske

mehanizme življenja in patologije celice - in na teh osnovah ustvarjala nove diagnostične pristope, razvijala nova zdravila z zelo natančnim, ciljanim delovanjem, brez nepotrebnih stranskih učinkov, in omogočila preizkušanje sistemskih učinkov zdravil na celico oz. organizem. Vse to seveda velja tudi za učinkovine z drugimi nameni in področji uporabe kot so agronomija, gozdarstvo, varstvo okolja in podobno.

Naš program je bil sestavljen je bil iz dveh blokov: (a) temeljne raziskave (na molekularni ravni) fenomenov v biologiji celice, ki so povezani z nekaterimi medicinsko in družbeno najbolj perečimi patološkimi procesi, in (b) v aplikacijo usmerjene raziskave načrtovanja in ustvarjanja novih zdravil za zdravljenje nekaterih bolezni, ki so velik problem sodobne medicine. Oba bloka sta bila vsebinsko povezana, saj so nova spoznanja iz segmenta (a), ki so nujna za razumevanje mehanizmov bolezni na molekularni ravni in za uvajanje novih diagnostičnih pristopov, nujna tudi za racionalen pristop pri segmentu (b).

Raziskave smo izvajali v 12 sklopih, pri katerih je že iz naslovov razvidna metodološka in idejna povezanost oz. "filozofija" programa: Genomika in genske oz. molekularno-biološke osnove bolezni; Genomika kompleksnih bolezni – psihiatrične motnje in njihovo genetsko ozdaje; Funkcijska genomika homeostaze holesterola; Preučevanje genskih in proteinskih interakcij pri celični delitvi; Funkcijska genomika regeneracije tkiv; Preučevanje mehanizmov celičnega signaliziranja; Preučevanje citoskeleta in njegove vloge pri celičnem signaliziranju in nastajanju bolezenskega fenotipa; Funkcijska genomika in molekularna biologija onkogeneze; Preučevanje sistemskih učinkov pri podpornem zdravljenju raka z eritopoetinom; Funkcijska genomika homeostaze holesterola; Razvoj gensko ekspresijskih sistemov za biotehnoško proizvodnjo rekombinantnih proteinov; Molekularna biologija glivnih citokromov P450 za razvoj protiglivnih zdravil (antimikotikov); Načrtovanje, modeliranje in biosinteza rekombinantnih zdravil.

Programska skupina je v obdobju 2004-08 objavila 85 SCI-člankov (kumulativen IF = 263, povpr. IF = 3,09), med njimi tudi 13 člankov z IF>5. Objavili smo tudi 10 mednarodnih patentov in 5 patentnih prijav.

ANG

The genetic background of disease has been an established fact for years. In the previous research we have identified, by searching the genome, mutations and polymorphisms in candidate genes, which were subsequently associated to a disease phenotype. In simpler, monogenic diseases, we discerned mechanisms of their initiation and development and thus provided a basis for molecular genetic diagnostics. With approfonded knowledge, we have come to understand that there is no such thing as a »one-gene« disease. Even diseases caused by a mutation in a single gene are influenced by numerous other factors, triggered by the difference in expression of other genes. More complex still is the research of multi-genic and multi-factorial diseases – which often represent major challenges for modern medicine and society. These diseases include cancer, heart and coronary diseases, diabetes, degenerative diseases of the central nervous system and mental illnesses. Functional genomics is a new, post-genomic science, which perceives the cell and its biochemical and pathophysiological phenomena not singularly, but as an integrated system. As such it strives to study simultaneously interconnected events and thus discover molecular switches and understand complex biochemical mechanisms of cellular pathology. Based on these findings, it aims to create innovative diagnostic tools, develop discreetly targeted drugs with minimized side-effects, and enable systemic drug trials at the cellular level and the level of the organism. This approach is of course applicable in other fields, such as agronomy, forestry, environmental protection etc.

Our research program was comprised of two sections: (a) basic research (at the molecular level) of cell biology phenomena, involved in some of the most medically and socially challenging pathological processes, and (b) aplicative research for the design and development of novel drugs for combating modern diseases. Both sections are interconnected, since new findings from the first section, paramount to understanding the mechanisms of disease at the molecular level and introducing novel diagnostic tools, form a basis for a rational approach in the second section.

Research was conducted through 12 working packages/sections reflecting by titles methodological and ideological association or "philosophy" of the programme: Genomics and genetic / molecular-biology basis of diseases; Genomics of complex diseases – psychiatric disorders and their genetic background; Functional genomics and cholesterol homeostasis; Study of gene and protein interactions during cell division; Functional genomics of tissue regeneration; Study of mechanisms in cell signaling; Study of cytoskeleton and its role in cell signaling and development of disease phenotype; Functional genomics and molecular biology of oncogenesis; Systems effects of the supportive erythropoietin therapy in cancer patients; Development of expression systems for biotechnological production of recombinant proteins; Molecular biology of fungal cytochromes P450 for the development of antifungal drugs; Design, modeling and biosynthesis of recombinant pharmaceuticals.

In the period 2004-08 the programme group published 85 peer-reviewed papers (cumulative IF = 263, average IF = 3.09), comprising 13 papers with IF>5. We also published 10 international patents and 5 patent applications.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Programska skupina je nastala z združitvijo programskih skupin, ki sta že v predhodnih obdobjih veliko prispevali k družbeno-ekonomskemu razvoju Slovenije. Skupina na Medicinski fakulteti (MCMB) je bila med pubudniki genske tehnologije v Sloveniji in je v naš prostor uvedla pristope molekularne biologije/genetike v medicini. V klinično prakso je skupaj s kliničnimi partnerji uvedla gensko diagnostiko kot tudi preiskavo DNA za potrebe sodne medicine ter usposobila večino vodilnih raziskovalcev, ki danes v Sloveniji vodijo molekularno-biološke diagnostične laboratorije. Skupina na Kemijskem inštitutu (L-11) je kot mešana skupina raziskovalcev Kemijskega inštituta in LEK-a d.d. prispevala k nekaterim, tudi v svetovnem merilu pomembnim biotehnoškimi pridobivanjem farmacevtskih učinkovin (ergot-alkaloidi, klavulanska kislina) in v nadaljevanju skupaj z LEK-om uvedla tehnologijo načrtovanja in pridobivanja biofarmaceutikov, kar je privedlo do prvih 'slovenskih' rekombinantnih zdravil. Integracija obeh skupin pomeni novo vrednost, ki se kaže v povezovanju eksperimentalnega in matematično-informacijskega dela funkcijske genomike z biomedicino in biotehnologijo, kar bo privedlo do vrednih in mednarodno odmevnih temeljnih znanstvenih spoznanj, kot tudi do boljših molekularnih diagnostičnih pristopov (tudi v smislu 'osebne medicine') in novih učinkovitejših bioloških zdravil. To pomeni tudi ohranjanje in povečevanje števila delovnih mest za visoko usposobljeni kader, vpetost v najnovejše mednarodne tokove na področju sodobne post-genomske znanosti, partnerstvo z mednarodnimi ustanovami, enakopravne projektne povezave v evropskem in širšem prostoru, ustvarjanje pogojev za povečanje konkurenčnosti na mednarodnem farmacevtskem trgu in pomemben prispevek k izboljševanju človekovega zdravja.

V medinstitucionalni programski skupini smo leta 2004 združili ekspertize s področij genske tehnologije, proteinske in strukturne biokemije, celične biologije, molekularne biologije, medicinske molekularne genetike in procesne biotehnologije. Odprtost in povezovalnost smo izkazali tudi širše, saj smo ustanovili Slovenski konzorcij za funkcijsko genomiko, ki je uspel zgraditi skupen nacionalni infrastrukturni Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, obenem pa nastopamo tudi kot koordinator ESRR centra odličnosti Biotehnologija s farmacijo, ki v skupnem prizadevanju za dvig inovacijske sposobnosti in izgradnjo skupne post-genomske raziskovalne infrastrukture združuje 20 partnerskih laboratorijev oz. ustanov iz univerze, raziskovalnih inštitutov, klinik, S&M podjetij in slovenske farmacevtske industrije. Kvalitetne eksperimentalne pristope sedaj nadgrajujemo z združevanjem oz. večjim povezovanjem predhodnih tematskih sklopov ter z več informatike in matematičnega modeliranja, kar pomeni preskok na sistemsko biologijo oz. iskanje načinov, kako povezati podatke na različnih bioloških ravneh. To hotenje in do sedaj doseženi rezultati resnično na široko odpirajo dobre možnosti, da bomo ob nadaljevanju v sodobno znanost vpetega znanstveno-raziskovalnega dela že v kratkem pripeljali tudi do realnih aplikacij – novih sodobnih diagnostičnih pristopov in novih bioloških zdravil. Z znanjem smo vpeti v številne študijske programe na Univerzi v Ljubljani, tako v dodiplomske na MF, FKKT in BF, kot tudi v podiplomski univerzitetni program Biomedicina. Za izbirne predmete iz molekularne biologije/genetike in funkcijske genomike je med študenti veliko zanimanja, kar dokazuje tudi stalen pritisk na mesta mladih raziskovalcev, ki pa mu zaradi administrativnih omejitev na žalost ne moremo zadostiti. Z javnimi nastopi v sredstvih javnega obveščanja javnost redno obveščamo o naših dejavnostih in se vključujemo v javne razprave o vlogi sodobne znanosti v družbi. Posebno pozornost na našem področju posvečamo tudi izobraževanju učencev in njihovih učiteljev, saj menimo, da je dvig splošne ravni znanja iz biomedicine in biotehnologije za družbo velikega pomena.

ANG

This program group arose by uniting two previous programs which have in the past significantly contributed to the socio-economic development in Slovenia. Research group at the Medical Faculty (MCMB) was among the first to initiate gene technology, and introduced molecular biology/genetic approaches into Slovenian medical research and practice. Together with its clinical partners it introduced gene diagnostic techniques and forensic DNA testing, and also educated/trained leading researchers of Slovenian diagnostic laboratories. Research group at the National Institute of Chemistry (L11), as a mixed group of researchers from the Institute and the pharmaceutical company Lek d.d., contributed to important (even world-wide) biotechnological production of pharmaceuticals (e.g. ergot-alkaloids, clavulanic acid). Together with researchers from Lek, the group has introduced technology of rational design and production of biopharmaceuticals, which lead to the first »Slovenian« recombinant drugs. The integration of both groups can be considered as an added value, manifesting in building links between experimental and bioinformatic part of functional genomics with biomedicine and biotechnology. This association will lead to valuable and internationally sound scientific achievements, as well as to improved molecular diagnostic approaches (also in the sense of »personal medicine«) and more effective biological therapeutics. This ultimately means preservation and growth of jobs/positions for highly educated personnel, being actively present in the modern post-genomic scientific trends, as well as partnership with international institutions, equal participation in European projects and beyond, creation of environment for staying competitive in the international pharmaceutical market, and finally important contribution to human health.

In 2004, we have united scientific expertise from the fields of gene technology, protein and structural biochemistry, cell & molecular biology, medicinal molecular genetics and process biotechnology. Our openness and connectedness has also been demonstrated in founding the Slovenian consortium for functional genomics which has established a joint national infrastructural Centre for Functional Genomics and Bio-Chips. Additionally, we also coordinate the ESRR Centre of Excellence (CoE) Biotechnology with Pharmacy which unites 20 partner laboratories and institutions from the University, research institutes, clinics, S&M enterprises and the Slovenian pharmaceutical industry in a joint effort to raise innovation abilities and build the post-genomic research infrastructure. As mentioned, our field is functional genomics which provides a systematic overview of disease, diagnostics and therapy. Experimental approaches are now being upgraded by uniting previous research with bioinformatics and mathematical modelling, which means a leap to systems biology and exploring new possibilities of integrating data at various biological levels. Our scientific goals and the results achieved widely open the door to new possibilities of applicative research goals – new, modern diagnostic approaches and novel biological drugs. With our scientific competence we are part of numerous study courses at the University of Ljubljana at the undergraduate level as well as the University post-graduate program Biomedicine. There is wide and growing interest in courses in molecular biology/genetics and functional genomics, and is reflected in student competitiveness for limited young researcher positions. By appearing in the media, we regularly inform the public of our work and participate in public debates on the role of modern science in society. Since we feel that raising the general level of knowledge in the fields of biomedicine and biotechnology is especially important in the community, we dedicate special attention to the education of students and their teachers.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

| Vrsta izobraževanja | Število mentorstev | Od tega mladih raziskovalcev |
|---------------------|--------------------|------------------------------|
| - magisteriji | 1 | |
| - doktorati | 15 | 10 |
| - specializacije | | |
| Skupaj: | 16 | 10 |

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

| Organizacija zaposlitve | Število doktorjev | Število magistrov | Število specializantov |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|
| - univerze in javni raziskovalni zavodi | 8 | 1 | |

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

| | | | |
|----------------|----|---|---|
| - gospodarstvo | 4 | | |
| - javna uprava | 1 | | |
| - drugo | 2 | | |
| Skupaj: | 15 | 1 | 0 |

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

| | Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran) | Število * |
|-----|--|---|
| 1. | Uredniški odbor Acta Chimica Slovenica (IF 0.7) http://acta.chem-soc.si/ (D. Rozman) | Gostujoča urednica ACSI, 55, št. 1 (2008), 14 člankov. Ostali volumi - 2 članka. |
| 2. | Zbornik "International Conference of Cytochromes P450", 2007, Bled. ISBN 978-961-6264-89-1 (Urednika M. Seliškar, D. Rozman) | Uredništvo celotnega zbornika, 150 prispevkov. |
| 3. | Proteus. Komel, Radovan (responsible editor 2002-). Ljubljana: Prirodoslovno društvo Slovenije, 1934-. ISSN 0033-1805. [COBISS.SI-ID 7547138] | Sodelovanje pri uredniškem delu: 4 letniki: skupaj 36 izvodov revije. |
| 4. | DEBELJAK Nataša, SYTKOWSKI Arthur J.: EpoR. Nature (Basingstoke, Online). [Online ed.], 2007, letn. 425, str. [1-11]. http://www.signaling-gateway.org/molecule/query? afcsid=A000863 . [COBISS.SI-ID 23209945] | Izdelava kompletne podatkovne baze o EpoR pri reviji Nature: 11 glavnih strani, vendar z vsake od teh številne nove spletne povezave. |
| 5. | DEBELJAK Nataša (ur.), ŠPANINGER Klemen (ur.). Znanstveni seminar Raziskave na področju bio-čipov v Sloveniji, 30. maj 2007, Ljubljana : 2. obletnica Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe. Ljubljana: Slovensko biokemijsko društvo, 2007. 69 str., ilustr., tabele. ISBN 978-961-91651-1-9. [COBISS.SI-ID 233155584] | Uredništvo zbornika: 10 povzetkov predavanj + 6 prispevkov v obliki člankov. |
| 6. | Acta Chimica Slovenica. Komel Radovan (member of editorial board 1998-). [Tiskana izd.]. Ljubljana: Slovensko kemijsko društvo: =Slovenian Chemical Society, 1993-. ISSN 1318-0207. http://acta.chem-soc.si/ . [COBISS.SI-ID 14086149] | Članstvo v uredniškem odboru revije. |
| 7. | Podatkovna baza 6FW EC projekta STEROLTALK (Medicinska fakulteta UL, CFGBC): http://www.steroltalk.net/ . | 278 genskih označevalcev za mišje + 288 označevalcev za človeške steroidogene gene. Zbirka protokolov. Št. sodelavcev: 7 Odg. oseba: D. Rozman |
| 8. | Podatkovna baza MCMB MF "Onko-čip" (Medicinska fakulteta UL, MCMB): | 407 zbranih onkogenov, povezava na 4 mednarodne podatkovne baze. Št. sodelavcev: 5 Odg. oseba: R. Komel |
| 9. | | |
| 10. | | |

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega

oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

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

| Sodelovanje v programski skupini | Število |
|---------------------------------------|---------|
| - raziskovalci-razvijalci iz podjetij | 13 |
| - uveljavljeni raziskovalci iz tujine | 2 |
| - podoktorandi iz tujine | 1 |
| - študenti, doktorandi iz tujine | 3 |
| Skupaj: | 19 |

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

- * Znanstveno ko-ordiniranje projekta 6FW EC (6. okvirni program EU): STEROLTALK - "Functional genomics of complex regulatory networks from yeast to human: cross talk of sterol homeostasis and drug metabolism"; Contract No LSHG-CT-2005-512096, <http://www.steroltalk.net/>. Gre za 3-letni (2005-2007) projekt STREP s področja funkcijske genomike. Projekt vključuje 10 partnerjev, od tega 3 slovenske: v okviru UL tri fakultete (MF, FE, FRI), malo podjetje Crea, d.d. in farmacevtsko družbo LEK. Znanstvena koordinatorica projekta je članica naše PS, D. Rozman (CFGBC MF); D.01.
- * Partnerstvo pri integrativem projektu 6FW EC (6. okvirni program EU): FW6-2004-NMP-NI-4; IP 026723-2 NANOBIPHARMACEUTICALS: Integrated FW6 Project - "Nanotechnology-based Targeted Drug Delivery". Triletni projekt: 2005/06 - 2008/09. Sodelavca pri projektu: člana PS V. Gaberc-Porekar in V. Menart, L-11, KI.
- * Partnerstvo v EC mreži odličnosti NANOFUN-POLY (V. Menart in V. Gaberc-Porekar, L-11, KI - članstvo v mreži odličnosti; 2004 - 2007).
- * MIRG-6-CT-2005-014882: EC Marie Curie International Reintegration Grant "Structural Studies of Inositol poly-Phosphate Kinases" (M. Podobnik, L-11, KI; 2005 - 2007).
- * ESRR - Evropski strukturni skladi za regionalni razvoj: vodenje in koordiniranje Centra odličnosti (CoE) "Biotehnologija s farmacijo" (20 SLO partnerjev; 2004 - 2007); vodja: R. Komel, MCMB MF UL. Obenem tudi vodenje projekta RR2 (R. Komel in sodelavci L-11, KI) - "Načrtovanje, pridobivanje in karakterizacija biofarmaceutikov", v okviru ukrepa 1.1, ter vodenje projekta infrastrukture CoE (R. Komel) v okviru ukrepa 1.4. Tudi sodelovanje pri projektu RR1 (D. Rozman in sodelavci CFGBC, MF UL) - "Bio-čipi in načrtovanje novih zdravil", v okviru ukrepa 1.1. Financiranje CoE: EU - 50%, Vlada RS - 25%, SLO gospodarstvo - 25%.
- * ICGEB CSA (International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, 52 držav članic): R. Komel - član 15-članskega Znanstvenega sveta ICGEB (CSA - Council of Scientific Advisers; drugi mandat 2007 - 2009). Člani CSA so sicer mednarodno uveljavljeni znanstveniki, med njimi sta tudi dva Nobelova nagrajenca. Priznanje Sloveniji ter vpliv na mednarodno politiko in razvoj znanosti na področju genskega inženirstva in nove biotehnologije.
- * PICS 3294 - projekt v okviru meddržavnega sporazuma med vladama R. Francije (CNRS) in R. Slovenije (MVŠZT): "Characterization of proteome markers in cancer cell lines and tissues using surface plasmon resonance imagery on chip". Gre za 3-letni projekt (2004/05 - 2006/07) razvoja tehnologije za izdelavo proteinskih bio-čipov. Projekt združuje področja funkcijske genomike, bioinformatike in nano-tehnologije. Vodja na SLO-strani: R. Komel s sodelavci (MCMB, MF UL).
- * NATO Collaborative Linkage Grant CLG 978238 : Expression of cholesterol homeostasis genes by DNA micorarray technology. Sodelovanje z Dr. D. Pompon, Centre de Génétique Moléculaire du CNRS, Gif-sur-Yvette, France, 375.000 BEF/leto, od tega \$4000 za opremo (izmenjava za D. Rozman in sodelavce), 2001 - 2004..
- * CRP/SLO001 (ICGEB): The role of lanosterol 14alpha demethylase in production of meiosis

activating sterols in the male gonad. \$15.000/leto (za D. Rozman), 2001-2004. Namen raziskave je študij mehanizmov, ki vplivajo na prekomerno izražanje CYP51 mRNA in proteina v moških spolnih celicah. Predpostavljeno je, da nekoordinirano uravnavanje biosinteze holesterola vodi do kopičenja signalnih sterolov MAS med gametogenezo.

* Večje število bilateralnih projektov in sodelovanj:

- Indian Institute of Science, Bangalore, Indija: sodelovanje s prof. Sandhya Visweswariah na projektu "Strukturne študije cAMP-fosfodiesteraze iz M.tuberculosis" (M.Podobnik, L-11, KI).
- Johns Hopkins University Medical School, Baltimore, USA: sodelovanje z dr. Rashina Bhandari iz laboratorija prof. Solomona Snyderja na projektu "Strukturne raziskave inozitol polifosfatnih kinaz" (M.Podobnik, L-11, KI).
- Harvard Medical School, Boston, USA: sodelovanje s prof. A. J. Sytkowski-jem v raziskavi "Vpliv podporne terapije s humanim rekombinantnim eritropoetinom na lastnosti rakastega tkiva bolnic z razsejanim rakom dojke med kemoterapijo", na ravni analize prenosa signala preko Epo/EpoR signalne poti (N.Debeljak, MCMB, MF UL).
- University of Texas, Departments of Molecular Biology and Pharmacology, Southwestern Medical Center: sodelovanje v raziskavi "Aktivacija jedrnih receptorjev in njihovo uravnavanje jetrnega metabolizma ksenobiotikov v povezavi s karcinogenezo" (R.Komel in K. Fon Tacer, MCMB, MF UL)
- Slovensko-makedonski projekt 2006-07, zap. št. 13: " Izolacija in analiza mitohondrialne DNA iz različnih bioloških materialov pri forenzičnih preiskavah" (R.Komel, MCMB, MF UL / A. Duma, MF Skopje).
- Znanstveno tehnološko sodelovanje z ZDA med Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (D. Rozman) in Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville, TN, USA (M.R. Waterman). Sesalske sterol 14alfa-demetilaze (CYP51): strukturna analiza in vezava substratov (D. Rozman; D. Rozman in M. Seliškar v izmenjavi, 2005 - 2007).
- Slovensko-madžarski medvladni program sodelovanje med Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (D. Rozman) in Madžarsko akademijo znanosti, Budimpešta (K. Monostory). Interakcije med homeostazo holesterola in metabolizmom zdravil (2005 - 2007).
- Slovensko-češki medvladni program sodelovanja med Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (D. Rozman) in Palacky Univerzo v Olomoucu, Medicinsko fakulteto (P. Anzenbacher). Citokromi P450 - struktura in funkcija (2005 - 2007).
- Slovensko-hrvaški medvladni program sodelovanja v znanosti in tehnologiji MŠZŠ: Izražanje genov, vključenih v homeostazo holesterola v možganih med staranjem in neurodegeneracijo na modelu transgenske miši s povečanim izražanjem amiloidnega proteina (za D. Rozman; D. Rozman in MR K. Fon Tacer v izmenjavi). Sodelovanje z Dr. Svjetlano Kalanj-Bognar, Medicinska fakulteta Univerza v Zagrebu 2003-2005.

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

*Laboratorij PS na KI (L-11: Biosinteza in biotransformacije) združuje raziskovalce KI oz. naše PS in LEKa d.d., Biofarmacevtika, tako da gre za mešano skupino, ki že vrsto let deluje na skupnih raziskovalnih projektih. V zadnjih letih smo imeli sklenjene projektne pogodbo na področju razvoja in pridobivanja biofarmacevtikov, ki so po obsegu financiranja verjetno največje pogodbe med raziskovalnimi ustanovami in industrijo na področju biomedicinskih/biotehnoloških ved v Sloveniji.

* Raziskovalci PS, ki delujejo v okviru našega Centra za funkcijsko genomiko in biočipe (CFGBC, MF UL) so pogodbeno sodelovali pri LEKovem projektu "Biomedicinske raziskave pri razvoju hipolipidemikov z novim prijemališčem", in sicer v okviru pogodb med LEKom d.d., Nove učinkovine, in MF UL (D. Rozman, CFGBC, MF UL; pogodbe RU-105/2005, RU-48/2006, RU-143/2006, RU-192/ 2007, 2008: Aneks k pogodbi RU-143/2006).

* Tripartitna pogodba med LEKom d.d., MF (MCMB) in KI (L-11) za izvedbo raziskovalnega projekta preučevanja molekularnih oz. celičnih mehanizmov transcitoze, sklenjena za obdobje 2007/08 (nosilca: B. Podobnik, LEK; R. Komel, KI & MF).

* CRP "Varnost za mir", Ministrstvo za obrambo: projekt MI-0150 "Rekombinantno cepivo proti aviarni influenci"; 2006/07, nosilec: A. Lenassi Zupan (L-11, KI).

* Slovenski konzorcij za bio-čipe: vodenje in koordiniranje "Centra za funkcijsko genomiko in bio-čipe" (CFGBC; D.Rozman, R.Komel) - sofinanciranje infrastrukture in delovanja Centra (lastna sredstva) s strani ustanov oz. RS, članic Konzorcija (12 članic: MF - 5 RS, BF - 3 RS, FRI, FFA, KI, IJS, KIS, ZTM, ZZV, OI, KC - 3 klinike, LEK; KRKA - donator).

* ESSR - Evropski strukturni skladi za regionalni razvoj: CoE "Biotehnologija s farmacijo" (vodja: R. Komel) - glej alinejo 5 v (predhodni) tabeli 12 tega poročila!

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

* Že omenjeno dolgoročno sodelovanje (glej 1. alinejo tč. 5.7) med LEKom in KI v obliki mešane skupine raziskovalcev, na področju raziskav biofarmaceutikov, njihove formulacije in načinov dostave. V tem sklopu sodelavca PS V. Gaberc-Porekar (KI) in D. Rozman (MF) pri LEKu opravljata tudi vlogo svetovalcev za področji nanobiofarmaceutika in biomedicina.

* Tehnološka platforma: D. Rozman članica UO tehnološke platforme I-tehmed
<http://www.itechmed.net/slo/seznamClanov.aspx>

* Znanstveni odbor za delo z gensko spremenjenimi organizmi (GSO) pri MOP RS: R. Komel, predsednik; D. Rozman (MF) in M. Podobnik (KI), članici).

* Komisija RS za ravnanje z gensko spremenjenimi organizmi: R. Komel, predsednik.

* Svet Vlade Republike Slovenije za konkurenčnost: R. Komel, član 1. razvojne skupine za življenje in zdravje.

* Council of Scientific Advisers (CSA) of the International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), katerega članica (med 57 državami) je tudi Slovenija: R. Komel, član CSA ICGEB.

* Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe (CFGBC): R. Komel, predsednik UO; D. Rozman, predstojnica).

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

| | |
|---------------------|---|
| Naslov | Aktivno sodelovanje pri razvijanju slovenske znanstvene terminologije |
| Opis | Vodja programske skupine sodeluje pri delu Terminološke komisije SBD. Pri razvijanju slovenske znanstvene terminologije aktivno sodeluje tudi kot odgovorni urednik poljudnoznanstvene revije Proteus. Skupaj z nekaterimi drugimi člani PS z javnimi nastopi in poljudnimi članki znanje in znanstveno terminologijo povezuje s slovenskim prostorom. V letu 2006 je pri založbi Rokus izdal odmeven učbenik za srednje šole "Genetika: od dvojne vijačnice do kloniranja", ki poleg temeljnih bioloških principov obravnava tudi številne družbeno-etične vidike, in je zato zanimiv tudi za širšo javnost. |
| Objavljeno v | http://bio.ijs.si/SBD/terminologija.html KOMEL, Radovan. Genetika : od dvojne vijačnice do kloniranja, 1. izd. Ljubljana: Rokus, 2006. 127 str., ilustr. ISBN 961-209-636-8. KOMEL, Radovan. Genetika : od dvojne vijačnice do kloniranja, Priročnik za učitelje. 1. izd. Ljubljana: Rokus, 2006. 59 str., ilustr. ISBN 961-209-635-X. [COBISS.SI-ID 227286784] Proteus. Komel, Radovan (odgovorni urednik 2002-). Ljubljana: Prirodoslovno društvo Slovenije, 1934-. ISSN 0033-1805. |
| COBISS.SI-ID | 2257523 |

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

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

| | |
|---------------------|---|
| Naslov | Aktivno vključevanje znanosti v družbo, popularizacija znanosti |
| Opis | Preko 30 javnih nastopov v sredstvih javnega obveščanja, večje število predavanj in seminarjev za študente, dijake in za učitelje srednjih šol, izvajanje dobro obiskanih študijskih programov, teoretični in praktični tečaji s področij post-genomskih tehnologij ter vodeni ogledi laboratorijev, javne razprave o pomenu in varnostno-etičnih vidikih znanosti. Sodelovanje pri Znanstvenem odboru za delo z GSO (pri MOP RS), vodenje Komisije za gensko tehnologijo. Sodelovanje in urednikovanje pri poljudnoznanstveni reviji Proteus, ki je v letu 2006 praznovala 70-letnico svojega izhajanja. |
| Objavljeno v | Glej COBISS: Bibliografije - 1.02 Pregledni znanstveni članki / 1.04 Strokovni znanstveni članki / 1.05 Poljudni znanstveni članki / 1.22 Intervjuji / 3.11 Radijski ali TV dogodki / 3.15 Prispevki na konferencah brez natasa / 3.16 Vabljeni predavanja na konferencah brez natasa / Sekundarno avtorstvo - intervjuvanec: za avtorja Komel R. in Rozman D. Proteus. Komel, Radovan (odgovorni urednik 2002-). Ljubljana: Prirodoslovno društvo Slovenije, 1934-. ISSN 0033-1805. |
| COBISS.SI-ID | 7547138 |

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

| | | |
|----|-----------------------------------|--|
| 1. | Naslov predmeta | 1.) Biokemija I 2.) Biokemija steroidov 3.) Osnove gen. tehnol. |
| | Vrsta študijskega programa | Dodiplomski študij medicine in dentalne medicine (1 temeljni + 2 izbirna predmeta) |
| | Naziv univerze/fakultete | MF UL |
| 2. | Naslov predmeta | 1.) Osnove humane genetike |
| | Vrsta študijskega programa | Dodiplomski študij biokemije (izbirni predmet) |
| | Naziv univerze/fakultete | FKKT UL |
| 3. | Naslov predmeta | 1.) Nove bioteh. metode 2.) Tehnologija r-DNA 3.) Funkcijska genomika |
| | Vrsta študijskega programa | Podiplomski študij biotehnologije (3 izbirni predmeti) |
| | Naziv univerze/fakultete | BF UL |
| 4. | Naslov predmeta | 1.) Uravnavanje izražanja genov - molekularni mehanizmi in eksperiment. pristopi |
| | Vrsta študijskega programa | Podiplomski študij biotehnologije (izbirni predmet) |
| | Naziv univerze/fakultete | BF UL |
| | Naslov predmeta | 1.) Molekularna genetika v medicini 2.) Uravnavanje izražanja |

| | | |
|----|-----------------------------------|---|
| | | genov preko interakcij DNA-proteini |
| 5. | Vrsta študijskega programa | Univerzitetni podiplomski študij Biomedicina (2 izbirna predmeta) |
| | Naziv univerze/fakultete | UL (MF UL) |
| 6. | Naslov predmeta | 1.) Izbrani procesi iz biokemije in mol. biol. |
| | Vrsta študijskega programa | Univerzitetni podiplomski študij Biomedicina (temeljni predmet) |
| | Naziv univerze/fakultete | UL |
| 7. | Naslov predmeta | 1.) Genom in funkcijska genomika |
| | Vrsta študijskega programa | Mednarodna podplomska šola IJS |
| | Naziv univerze/fakultete | IJS |

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

| | Vpliv | Ni vpliva | Majhen vpliv | Srednji vpliv | Velik vpliv | |
|-------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| G.01 | Razvoj visoko-šolskega izobraževanja | | | | | |
| G.01.01. | Razvoj dodiplomskega izobraževanja | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input 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="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="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| 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 | <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 | | | | | |
| G.09. | Drugo: | | | | | |

Komentar¹⁵

PS 0104 "Funkcijska genomika in biotehnologija za zdravje" je združena PS, ki je nastala z združitvijo dveh programskih skupin, prve z Medicinske fakultete UL (P0-0527-0381: "Molekularna genetika in biologija v biomedicinskih raziskavah") in druge s Kemijskega inštituta (P0-0518-0104 "Genska tehnologija za fermentacijsko proizvodnjo biološko aktivnih beljakovin"), v sodelovanje pa je pristopila še Veterinarska fakulteta UL. Čeprav je skupina razmeroma velika, gre za "mlado" skupino, v kateri je raziskovalcev seniorjev malo, prevladujejo pa raziskovalci, ki so si pridobili stopnjo doktorja znanosti šele pred nekaj leti. Skupina ne deluje na ustaljenih raziskavah z dolgoletno tradicijo (in s tem utečeno možnostjo objavljanja), temveč si je izbrala izziv post-genomskega obdobja, kar pomeni borbo za uveljavljanje na področjih znanstveno in tehnološko zelo zahtevnih, tudi cenovno zelo zahtevnih raziskav, vendar usmerjenih v visoko-tehnološki razvoj, kjer je mednarodna kompeticija izjemno velika. Velik hendikep je v letih 2004-08 predstavljala tragična izguba treh seniorskih sodelavcev, kar je močno zvrlo dinamiko raziskav na pomembnih sklopih programa. Kljub temu je bila publicistična dejavnost skupine v obdobju 2004-08 zelo dobra (85 objavljenih oz. sprejetih SCI-čankov, med njimi 13 z IF>5; kumulativen IF = 263, povpr. IF = 3,09). Ob vsem tem pa skupina izkazuje izjemno gospodarsko-razvojno relevantnost, saj ima s farmacevtsko industrijo sklenjene vredne pogodbe, ki prinašajo tudi konkretne aplikacije v industrijsko prakso - uvajanje visokih tehnologij, ohranjanje in nadaljevanje razvoja na zahtevnih segmentih biofarmacevtike, ohranjanje in nadaljnji razvoj delovnih mest, visokovredni tržni proizvodi nove

biotehnologije, uvajanje molekularne in 'osebne' medicine ter novih diagnostičnih postopkov. V obdobju 2004-08 smo objavili 10 mednarodnih patentov in 5 patentnih prijav. Skupina se je uveljavila tudi kot nosilka ideje o premagovanju medinstitucionalnih ovir, saj ji je uspelo raziskovalce iz številnih ustanov pritegniti v dva pomembna konzorcija: Slovenski konzorcij za tehnologijo bio-čipov, ki je privedel do izgradnje nacionalnega Centra za funkcijsko genomiko in biočipe (12 ustanov - članic), ter Centra odličnosti "Biotehnologija s farmacijo", ki združuje raziskovalce iz 20 partnerskih skupin oz. ustanov, ključno vlogo pa ima tudi v strateških usmeritvah s področja biofarmacije (tehnološka platforma I-tehmed). Nadalje, skupino odlikuje tudi bogata pedagoška dejavnost: dobri študijski programi, ki pritegnejo veliko število študentov, usposobljeni doktorji znanosti (15 zaključenih usposabljanj v obdobju 2004-08), ki najdejo zaposlitve tako na Univerzi in inštitutih, kot tudi v gospodarstvu in celo v tujini, veliko zanimanje kandidatov za MR-je. In ne nazadnje: skupina z močnim aktivnim angažiranjem v javnosti zelo prispeva k promociji znanosti in k reševanju družbenih dilem, povezanih z znanstvenim razvojem.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 5., 6. in 7. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

| | | |
|-------------------------------|--------|--|
| vodja raziskovalnega programa | | zastopniki oz. pooblaščenice osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev |
| Radovan Komel | in/ali | Kemijski inštitut |
| | | |
| | | Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta |
| | | |
| | | Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Kraj in datum:

Ljubljana

24.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1259

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

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

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

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

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

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

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

Objavljeno v: OBERMAJER, N., 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](#)

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

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

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

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

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

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

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

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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