

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/224



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J3-2377
<b>Naslov projekta</b>	Integrativna genomika pri nevrodegenerativnih boleznih
<b>Vodja projekta</b>	10458 Borut Peterlin
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	4650
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	05.2009 - 04.2012
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.05 Reprodukcijska biologija človeka
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	3.01
<b>- Veda</b>	3 Medicinske vede
<b>- Področje</b>	3.01 Temeljna medicina

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

SLO

Diagnostika, ocenjevanje prognoze in ocenjevanje učinka novih zdravil je za večino nevrodegenerativnih boleznih še vedno velik izziv saj nimamo ustreznih bolezenskih bioznačevalcev. Za večino globalnih – "omskih" pristopov k identifikaciji bioznačevalcev je značilno, da generirajo veliko količino šuma v primerjavi s signalom. Naša hipoteza je, da lahko z integracijo različnih "omskih" metod: genomike, transkriptomike,

epigenomike in proteomike s podporo odkrivanja podatkov iz literature bistveno povečamo učinkovitost odkrivanja bioznačevalcev za nevrodegenerativne bolezni.

Zato smo oblikovali izvorni pristop, ki omogoča sintezo heterogenih genomskih podatkov na podlagi njihovega položaja v genomu. S tem načinom preiskovanja genomskih podatkov se obenem izognemo številnim oviram, ki nastopajo zaradi raznolikih načinov označevanja genskih informacij, hkrati pa odkrivamo tudi pomen področnih interakcij med geni in pomen letih pri nastanku bolezni. Ker pristop temelji na neparametrični prioritizaciji ugotovljenih sprememb, omogoča tudi združevanje zelo raznolikih informacij in tako ugotavljanje sprememb, ki jih zaznavamo na popolnoma različnih molekularnih nivojih. Pristop smo predstavili na modelu Parkinsonove bolezni (PB), kjer smo združili podatke 6 različnih tipov genomskih podatkov pri tej bolezni: asociacijske študije, študije genetske vezave, študije razlik v ekspresiji genov v tkivu centralnega živčevja in periferne krvi, proteomskih študij in fenomskih študij. Pri tem smo odkrili 179 kandidatnih regij kjer je bilo zbiranje podatkov statistično pomembno ( $p < 0.0001$ ). Omenjene regije so vsebovale 29 kandidatnih genov, kateri so povezani s PB na podlagi heterogenih omških virov. Med temi smo zaznali tako znane gene, povezane z monogenetskimi oblikami PB, poleg tega pa tudi številne nove gene, med njimi YWHAЕ, pri katerem smo povezavo s PB preverili tudi v asociacijski študiji na slovenski populaciji pacientov.

Novi pristop smo uporabili tudi v namen odkrivanja genov kandidatov za multiplo sklerozo. Iz obsežnih obstoječih genomskih študij smo z integrativnim pristopom združili 158.520 signalov iz 39 genomskih študij na 16 različnih genomskih nivojih. Pri tem smo odkrili 381 genomskih regij, kjer so se zbirali signali iz različnih molekularnih nivojih ( $P$  vrednosti pod 0.001). Rezultati integrativnega pristopa so potrdili genetskih prispevek HLA regije in genov IL7R in STAT3 kot ključnih genetskih dejavnikov za MS. Poleg znanih smo ugotovili tudi povečano zbiranje sprememb v regijah z novimi kandidatnimi geni STAT5A, TNFRSF1B, BAX in APOE. Z analizo 1058 bolnikov z multiplo sklerozo in 1041 zdravih preiskovancev smo potrdili, da je STAT5A gen (rs6503695,  $\chi^2 = 22.2$ ,  $p = 7,5 \cdot 10^{-4}$ ) povezan z boleznijo.

Prav tako smo pokazali na potencial integracije različnih eksperimentalnih "omških" podatkov (transkriptomika, epigenomika) na modelu Huntingtonove bolezni.

ANG

Diagnostics, estimating prognosis and evaluating the effect of novel drugs remain great challenges for most examples of neurodegenerative diseases, mostly because sufficient disease biomarkers are still not available. A common property of most global – "omic" approaches to identification of disease biomarkers is the presence of significant statistical noise, which reduces detection of actual biological signals.

We hypothesized that it is possible to increase the efficiency of biomarker detection for neurodegenerative disorders by integrating data from various "omic" approaches (including genomics, transcriptomics, epigenomics and proteomics) in combination with literature-based discovery approaches.

For this reason, we developed an innovative approach that enables synthesis of heterogeneous genomic data based on their genomic position. Utilizing this approach to investigation of genomic information it is possible to avoid multiple obstacles, arising from inconsistencies in gene annotations while also enabling detection of regional interactions between genes and their role in pathogenesis of neurodegenerative diseases.

As the approach is based on nonparametric prioritization of detected molecular alterations, it allows synthesis of a large variety of genomic information and therefore detection of alterations, that are detected on completely different molecular levels.

We evaluated this approach on a model of Parkinsons disease (PD), where we have integrated data from 6 different types of genomic data. We have detected 179 candidate genomic regions where the accumulation of signals from multiple molecular layers surpassed the threshold of statistical significance ( $p < 0.0001$ ).

Detected regions contained 29 candidate genes, including genes already related to

PD, but also several novel genes, including YWHAE, where we performed further assessment of association with PD on a Slovenian cohort of patients with PD and controls.

We have also utilized this approach for discovery of candidate genes in multiple sclerosis (MS). We extracted data of 158.520 signals from 39 different genomic studies, performed on 16 different biological layers and performed integration using the developed positional integratomic approach. We discovered 381 genomic regions where accumulation of signals was significant ( $p < 0.001$ ). Results of integrative approach validated the existing role of HLA region, IL7R and STAT3 genes as key genetic factors playing a role in MS. In addition to these findings, we have also detected increased accumulation of signals in genomic regions containing STAT5A, TNFRSF1B, BAX and APOE genes. Analyzing 1058 patients with MS and 1041 healthy controls, we have established the association of STAT5A gene with multiple sclerosis susceptibility ( $rs6503695$ ,  $\chi^2 = 22.2$ ,  $p = 7,5 \cdot 10^{-4}$ ). Additionally, we have shown the potential of integrative approach of multiple experimental "omic" data types (transcriptomics, epigenomics) on a model of Huntingtons disease.

#### 4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>3</sup>

##### Poročilo raziskovalnega projekta

V okviru projekta je bil naš cilj osnovati nove pristope k analizi in interpretaciji genomskih podatkov v kontekstu nevrodegenerativnih bolezni. S celovito obravnavo raznolikih genomskih podatkov in njihovo integracijo smo poskušali izboljšati poznavanje genetskega ozadja nevrodegenerativnih bolezni in tako izboljšati napovedovanje, diagnostiko le-teh in tudi prispevati poznavanju novih terapevtskih tarč.

Osredotočili smo se predvsem na naslednja projektna področja:

##### a) Pozicijski integratovski pristop za odkrivanje ključnih genomskih regij pri Parkinsonovi bolezni

Nove visoko zmogljive tehnologije v genetiki generirajo obsežno količino informacij o spremembah, ki jih najdemo pri nevrodegenerativnih boleznih na različnih molekularnih nivojih (na genomskem, transkriptomskem, proteomskem in drugih). Zaradi obsega in kompleksnosti podatkov, predstavljajo odkrivanje biološko pomembnih sprememb, interpretacija rezultatov in sinteza informacij z različnih molekularnih nivojev do danes temeljne izzive na tem področju. Zato smo oblikovali nov pristop, ki omogoča sintezo heterogenih genomskih podatkov na podlagi njihovega položaja v genomu. S tem načinom preiskovanja genomskih podatkov se obenem izognemo številnim oviram, ki nastopajo zaradi raznolikih načinov označevanja genskih informacij, hkrati pa odkrivamo tudi pomen področnih interakcij med geni in pomen le-teh pri nastanku bolezni. Ker pristop temelji na neparametrični prioritizaciji ugotovljenih sprememb, omogoča tudi združevanje zelo raznolikih informacij in tako ugotavljanje sprememb, ki jih zaznavamo na popolnoma različnih molekularnih nivojih.

Pristop smo predstavili na modelu Parkinsonove bolezni (PB), kjer smo združili podatke 6 različnih tipov genomskih podatkov pri tej bolezni: asociacijske študije, študije genetske vezave, študije razlik v ekspresiji genov v tkivu centralnega živčevja in periferne krvi, proteomskih študij in fenomskih študij. Pri tem smo odkrili 179 kandidatnih regij kjer je bilo zbiranje podatkov statistično pomembno

( $p < 0.0001$ ). Omenjene regije so vsebovale 29 kandidatnih genov, kateri so povezani s PB na podlagi heterogenih omskih virov. Med temi smo zaznali tako znane gene, povezane z monogenetskimi oblikami PB, poleg tega pa tudi številne nove gene, med njimi YWHAЕ, pri katerem smo povezavo s PB preverili tudi v asociacijski študiji na slovenski populaciji pacientov.

### **b) Sinteza heterogenih omskih podatkov pri multipli sklerozi**

Multipla skleroza (MS) je avtoimuna bolezen centralnega živčevja, ki nastane najverjetneje kot posledica sočasnega prispevka številnih dednih in okoljskih dejavnikov. Kljub obsežnim raziskavam, z doslej znanimi genetskimi dejavniki še danes ne moremo zadovoljivo pojasniti prispevka dednosti pri nastanku bolezni. Pri MS so bile opravljene številne genomske študije, vendar se številne ugotovljene spremembe zaradi majhnega posamičnega prispevka izgubijo v statističnem šumu. Z namenom izboljšane odkrivanja genov iz obsežnih obstoječih genomskih študij smo z integrativnim pristopom združili 158.520 signalov iz 39 genomskih študij na 16 različnih genomskih nivojih. Pri tem smo odkrili 381 genomskih regij, kjer so se zbirali signali iz različnih molekularnih nivojih ( $P$  vrednosti pod 0.001). Rezultati integrativnega pristopa so potrdili genetske prispevek HLA regije in genov IL7R in STAT3 kot ključnih genetskih dejavnikov za MS. Poleg znanih smo ugotovili tudi povečano zbiranje sprememb v regijah z novimi kandidatnimi geni TNFRSF1B, BAX in APOE.

### **c) Genetska variabilnost v genu IL7R kot dejavnik tveganja za multiplo sklerozo**

V GWAS študijah, so poročali o morebitni dovzetnosti do MS pri Interlevkinskem 7 alfa receptorju pri SNP-ju rs6897932. Dovzetnost je bila opažena pri populacijah Zahodnih držav. Namen naše študije je bilo raziskati povezanost z IL7RA rs6897932 pri MS v zahodno balkanski populaciji Srbije, Hrvaške in Slovenije. V raziskavo je bilo vključenih 678 pacientov iz omenjenih držav in 597 etnično in geografsko ustreznih zdravih kontrol. Pri genotipizaciji nismo našli signifikantne razlike v frekvenci genotipa oziroma allelih med zdravimi kontrolami in pacienti, kot tudi ločeno po državah.

Pri odkrivanju genov smo uporabili heterogene vire genomskih podatkov in z integrativno statistično obdelavo tako prišli do kandidatnih genov, ki so na več bioloških nivojih konsistentno povezovani z multiplo sklerozo.

### **d) Identifikacija genov za Parkinsonov boleznijo z integracijo znanja iz literature in podatkov transkriptomskih študij**

Nedavne študije kažejo na vpletenost tako genetskih kot okoljskih dejavnikov pri nastanku Parkinsonove bolezni (PB). Celični funkciji - apoptoza in celična adhezija sta bili v zadnjem času kot nova patogenetska mehanizma povezana tudi z nastankom PB. Na osnovi teh novih povezav je bil cilj študije odkriti nove kandidatne gene za PB z integracijo podatkov transkriptomskih študij in informacij pridobljenih s pristopom odkrivanja znanj na osnovi povezav v literaturi.

Razvili smo strategijo za integracijo rezultatov transkriptomskih študij s pristopom odkrivanja novih znanj na osnovi povezav v literaturi s pomočjo orodja BITOLA. Podatke o genomski lokaciji sprememb, tkivno specifičnem izražanju in funkciji potencialnih genov smo pridobili iz podatkovnih baz Medline, Locus Link, GeneCards in OMIM.

Z omenjenim pristopom smo identificirali šest genov (MAPT, UCHL1, NSF, CDC42, PARK2 and GFPT1) ki so bili hkrati identificirani v transkriptomskih

študijah in v rezultatih algoritma BITOLA. V preseku omenjenih pristopov smo odkrili tudi tri nove gene, pri katerih funkcijske lastnosti še niso znane: NSF, CDC42 and GFPT1, in terjajo prihodnje raziskave v povezavi s PB.

#### **e) Gen ARFGEF2 kot nov potencialni biomarker za Huntingtonovo bolezen**

Globalne študije razlik v ekspresiji genov v krvi bolenikov s Huntingtonovo boleznijo (HB) so odkrile gene, ki bi lahko služili kot biomarkerji za diagnostiko te bolezni. Za analizo teh študij smo uporabili nov pristop strojnega učenja za ponovno analizo podatkov eksperimentov globalnega merjenja izražanja genov pri HB v vzorcih krvi. Z omenjenim pristopom smo ponovno razvrstili odkrite gene glede na uporabnost za namene ekspresijskega genskega biomarkerja v krvi. Opravili smo validacijo novih odkritih genskih markerjev v krvi na platformi kvantitativne realno-časovne verižne reakcije s polimerazo in preverili izražanje izbranih genov na novem vzorcu bolnikov s HB in zdravih preiskovancev. Geni, ki smo jih odkrili z novo analizo globalnih študij izražanja genov, so se razlikovali od dosedaj odkritih. Med izbranimi geni smo uspeli potrditi razlike v izražanju dveh genov, odkritih s ponovno analizo podatkov, pri bolnikih s HB: GOLGA8G in ARFGEF2. Posebej zanimivo je odkritje povezave gena ARFGEF2 s HB, ki je povezan z mehanizmi, vpletenimi pri nastanku HB (kot je na primer intracelularno usmerjanje veziklov).

#### **f) Globalno merjenje razlik v ekspresiji in metilaciji pri bolnikih s Huntingtonovo boleznijo za odkrivanje novih biomarkerjev v krvi**

Za namene razvoja klinično uporabnih biomarkerjev za Huntingtonovo bolezen smo preiskovali globalne ekspresijske in metilacijske spremembe v krvi pri bolnikih. V raziskavo smo vključili 36 preiskovancev, ki jih bomo ločili v tri skupine, glede na prisotnost in obliko Huntingtonove bolezni - 10 simptomatskih preiskovancev in 11 predsptomatskih ter 16 zdravih posameznikov. Za analizo globalne ekspresije smo uporabili HT12 Expression Array v4 (Illumina), ki omogoča spremljanje oz nastanek več kot 47.000 transkriptov. Za analizo metilacijskega vzorca celotnega genoma smo uporabili tehnologijo mikročipov Human Methylation 27 Array (Illumina), ki omogoča kvantitativno določitev 27.578 CpG mest in s tem pokriva več kot 14.000 genov.

Pri tem smo v vzorcih krvi odkrili izrazite spremembe v izražanju 746 genov (s p vrednostmi po korekciji za večkratno testiranje pod 0.05), s katerimi smo na podlagi ekspresijskega profila genov lahko ločili posameznike s Huntingtonovo boleznijo od zdravih preiskovancev in odkrili ekspresijske spremembe že v času predsptomatskega stadija bolezni. Prav tako smo zaznali diskretne spremembe tudi v metilaciji genov. Za oceno razlik smo se osredotočili na gene, pri katerih so bile prisotne sočasne spremembe tako v izražanju kot v metilaciji, kar trenutno validiramo v sekundarnem delu študije na novi skupini preiskovancev.

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

Realizirali smo ključno hipotezo projekta, to je, da lahko z inovativno novo metodo integracije različnih "omskih" podatkov identificiramo nove kandidatne gene za nevrodegenerativne bolezni. Prav tako smo pokazali na potencial integracije različnih eksperimentalnih "omskih" podatkov (transkriptomika, epigenomika) na modelu Huntingtonove bolezni.

### **6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma**

**sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>5</sup>**

Do sprememb programa raziskovalnega projekta ali spremembe projektne skupine ni prišlo.

**7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>**

		Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID	687532	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i>	Pristop pozicijske integratomike pri odkrivanju genov kandidatov za Parkinsonovo bolezen
		<i>ANG</i>	Positional integratomic approach in identification of genomic candidate regions for Parkinson's disease
	Opis	<i>SLO</i>	<p>Nove visoko zmogljive tehnologije v genetiki generirajo obsežno količino informacij o spremembah, ki jih najdemo pri nevrodegenerativnih boleznih na različnih molekularnih nivojih (na genomskem, transkriptomskem, proteomskem in drugih). Zaradi obsega in kompleksnosti podatkov, predstavljajo odkrivanje biološko pomembnih sprememb, interpretacija rezultatov in sinteza informacij z različnih molekularnih nivojev do danes temeljne izzive na tem področju.</p> <p>Zato smo oblikovali nov pristop, ki omogoča sintezo heterogenih genomskih podatkov na podlagi njihovega položaja v genomu. S tem načinom preiskovanja genomskih podatkov se obenem izognemo številnim oviram, ki nastopajo zaradi raznolikih načinov označevanja genskih informacij, hkrati pa odkrivamo tudi pomen področnih interakcij med geni in pomen le-teh pri nastanku bolezni. Ker pristop temelji na neparametrični prioritizaciji ugotovljenih sprememb, omogoča tudi združevanje zelo raznolikih informacij in tako ugotavljanje sprememb, ki jih zaznavamo na popolnoma različnih molekularnih nivojih.</p> <p>Pristop smo predstavili na modelu Parkinsonove bolezni (PB), kjer smo združili podatke 6 različnih tipov genomskih podatkov pri tej bolezni: asociacijske študije, študije genetske vezave, študije razlik v ekspresiji genov v tkivu centralnega živčevja in periferne krvi, proteomskih študij in fenomskih študij. Pri tem smo odkrili 179 kandidatnih regij kjer je bilo zbiranje podatkov statistično pomembno (<math>p &lt; 0.0001</math>). Omenjene regije so vsebovale 29 kandidatnih genov, kateri so povezani s PB na podlagi heterogenih omških virov. Med temi smo zaznali tako znane gene, povezane z monogenskimi oblikami PB, poleg tega pa tudi številne nove gene, med njimi YWHAЕ.</p>
		<i>ANG</i>	<p>Motivation: Recent abundance of data from studies employing high-throughput technologies to reveal alterations in human disease on genomic, transcriptomic, proteomic and other levels, offer the possibility to integrate this information into a comprehensive picture of molecular events occurring in human disease. Diversity of data originating from these studies presents a methodological obstacle in the integration process, also due to difficulties in choosing the optimal unified denominator that would allow inclusion of variables from various types of studies. We present a novel approach for integration of such multi-origin data based on positions of genetic alterations occurring in human diseases. Parkinson's disease (PD) was chosen as a model for evaluation of our methodology.</p> <p>Methods: Datasets from various types of studies in PD (linkage, genome-wide association, transcriptomic and proteomic studies) were obtained from online repositories or were extracted from available research papers. Subsequently, human genome assembly was subdivided into 10 kb regions, and significant signals from aforementioned studies were arranged into their corresponding regions according to their genomic position. For each region, rank product values were calculated and significance values were estimated by permuting the original dataset.</p> <p>Results: Altogether, 179 regions (representing 33 contiguous genomic</p>

		regions) had significant accumulation of signals when P-value cut-off was set at 0.0001. Identified regions with significant accumulation of signals contained 29 plausible candidate genes for PD. In conclusion, we present a novel approach for identification of candidate regions and genes for various human disorders, based on the positional integration of data across various types of omic studies.
	Objavljeno v	MAVER, Aleš, PETERLIN, Borut. Positional integratomic approach in identification of genomic candidate regions for Parkinson's disease. <i>Bioinformatics (Oxf., Print)</i> , jul. 2011, vol. 27, no. 14, str. 1971-1978. Impact factor 2011: 5.468.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	685996   Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<i>SLO</i> Polimorfizem Thr105Ile v genu za histaminsko N-metiltransferazo je povezan s Parkinsonovo boleznijo <i>ANG</i> Histamine N-methyltransferase Thr105Ile polymorphism is associated with Parkinson's disease.
	Opis	<i>SLO</i> Histamin je neurotransmitter v centralnem živčevju, ki ga razgrajuje histaminska N-metiltransferaza (HNMT). Številne nepravilnosti v delovanju histaminergičnega sistema so bile opisane pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB), zato smo preverili povezavo Thr105Ile funkcijskega polimorfizma v HNMT z nastankom PB. Preiskali smo 913 pacientov s PB in 958 zdravih preiskovancev z metodo genotipizacije z reakcijo PCR v realnem času. Ugotovili smo zmanjšano pogostnost HNMT Ile105 varinte, povezane z zmanjšano aktivnostjo encima, pri bolnikih s PB ( $\chi^2 = 11.65$ ; $p = 0.0006$ ). Napravili smo tudi meta-analizo asociacijskih študij za namene potrditve povezave polimorfizma Thr105Ile s PB. Naši rezultati kažejo, da zmanjšana aktivnost HNMT igra pomembno vlogo pri nastanku PB. <i>ANG</i> Histamine is a central neurotransmitter degraded by histamine-N-methyltransferase (HNMT). Several abnormalities in the histaminergic system were found in patients with Parkinson's disease (PD), thus we tested the possible association of a Thr105Ile functional polymorphism in HNMT with PD. A total of 913 patients with PD and 958 controls were genotyped using a TaqMan RT-PCR Genotyping Assay (Foster City, California, USA). Lower frequency of HNMT Ile105 allele that is associated with decreased enzymatic activity was found in patients compared with controls ( $\chi^2 = 11.65$ ; $p = 0.0006$ ). We performed meta-analysis to confirm the association of Thr105Ile functional polymorphism with PD. Our results indicate that lower HNMT activity plays a role in the pathogenesis of PD.
	Objavljeno v	PALADA, Vinko, PETERLIN, Borut. Histamine N-methyltransferase Thr105Ile polymorphism is associated with Parkinson's disease. <i>Neurobiol. aging</i> . [Print ed.], apr. 2012, vol. 33, no. 4, str. 836.e1-836.e3. Impact factor 2011: 6.189.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	24222247   Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Gen ARFGEF2 kot nov potencialni ekspresijski biomarker za Huntingtonovo bolezen <i>ANG</i> ADP-ribosylation factor Guanine nucleotide-exchange factor 2 (ARFGEF2)
		Identifikacija biomarkerjev za nevrodegenerativne bolezni je pomemben izziv v diagnostiki, napovedovanju in izboru zdravljenja za nevrodegenerativne bolezni, vendar pa je zaradi nedostopnosti prizadetega tkiva v centralnem živčevju njihovo odkrivanje zahtevno. Globalne študije razlik v ekspresiji genov v krvi bolenikov s Huntingtonovo boleznijo (HB) so odkrile gene, ki bi lahko služili kot biomarkerji za diagnostiko te bolezni. Za analizo teh študij smo uporabili nov pristop strojnega učenja za ponovno

Opis	SLO	analizo podatkov eksperimentov globalnega merjenja izražanja genov pri HB v vzorcih krvi. Z omenjenim pristopom smo ponovno razvrstili odkrite gene glede na uporabnost za namene ekspresijskega genskega biomarkerja v krvi. Opravili smo validacijo novih odkritih genskih markerjev v krvi na platformi kvantitativne realnočasovne verižne reakcije s polimerazo in preverili izražanje izbranih genov na novem vzorcu bolnikov s HB in zdravih preiskovancev. Geni, ki smo jih odkrili z novo analizo globalnih študij izražanja genov, so se razlikovali od dosedaj odkritih. Med izbranimi geni smo uspeli potrditi razlike v izražanju dveh genov, odkritih s ponovno analizo podatkov, pri bolnikih s HB: GOLGA8G in ARFGEF2. Posebej zanimivo je odkritje povezave gena ARFGEF2 s HB, ki je povezan z mehanizmi, vpletenimi pri nastanku HB (kot je na primer intracelularno usmerjanje veziklov). Odkriti geni bi lahko služili kot novi možni biomarkerji za neinvazivno diagnostiko in napovedovanje HB.	
	ANG	Microarray searches have revealed potential genetic biomarkers in a wide variety of human diseases. Identification of biomarkers for disease status is particularly important in chronic neurodegenerative diseases where brain tissue cannot be sampled. A previous study identified 12 genes from microarray analysis as associated with Huntington's disease, although the relationships had not been validated. We used new machine learning approaches to reanalyse those microarray data and to rank the identified potential genetic biomarkers. We then performed quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction analysis on a subset of the candidate genes in blood samples from an independent cohort of 23 Huntington's disease patients and 23 healthy controls. Our highest ranked genes did not overlap with the 12 previously identified, but two were significantly up-regulated in the Huntington's disease group: ARFGEF2 and GOLGA8G. Little is known about the latter, but the former warrants further analysis as it is known to be associated with intracellular vesicular trafficking, disturbances of which characterize Huntington's disease.	
	Objavljeno v	Cambridge Medical Publications Ltd; Journal of international medical research; 2010; Vol. 38, no. 5; str. 1653-1662; Impact Factor: 1.068; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.875; Avtorji / Authors: Lovrečić Luca, Slavkov Ivica, Džeroski Sašo, Peterlin Borut	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	26885593	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Polimorfizem rs6897932 v genu za interlevkinski receptor 7 alfa in dovzetnost za multiplo sklerozo	
	ANG	Interleukin 7 receptor alpha polymorphism rs6897932 and susceptibility to multiple sclerosis in the Western Balkans	
Opis	SLO	V GWAS študijah, so poročali o morebitni dovzetnosti do MS pri Interleukinu 7 alfa receptorju pri SNP-ju rs6897932. Dovzetnost je bila opažena pri populacijah Zahodnih držav. Namen študije je bilo raziskati povezanost z IL7RA rs6897932 pri MS v zahodno balkanski populaciji Srbije, Hrvaške in Slovenije. V raziskavo je bilo vključenih 678 pacientov iz omenjenih držav in 597 etnično in geografsko ustreznih zdravih control. Pri genotipizaciji ni bilo opažene signifikantne razlike v frekvenci genotipa oziroma allelih med zdravimi kontrolami in pacienti, kot tudi ločeno po državah.	
		The interleukin 7 receptor alpha single nucleotide polymorphism rs6897932 was identified as a multiple sclerosis susceptibility-modifying polymorphism in genome-wide and gene scan studies, mainly in populations in western countries. The aim of this study was to investigate the association of interleukin 7 receptor alpha rs6897932 with multiple sclerosis in populations from the Western Balkans: Serbia, Croatia, and Slovenia. A	



		total of 678 unrelated white patients and 597 unrelated, ethnically matched healthy controls were included in the study. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction. We found no significant difference in genotype or allele frequencies between controls and patients with multiple sclerosis either separately in Serbian, Croatian, and Slovenian populations or in the whole sample from the Western Balkans. The odds ratio for multiple sclerosis in this study was 1.04 (0.86-1.25) for the C allele. It is known that demographic as well as environmental factors have a substantial role in multiple sclerosis development, as well as population genetic background. The results of this study indicate that other types of genome variants should be required for the development and/or progression of multiple sclerosis, which may vary among populations.
	Objavljeno v	Stockton; Multiple sclerosis; 2010; Letn. 16, št. 5; str. 533-536; Impact Factor: 4.230; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.572; A': 1; Avtorji / Authors: Stanković Aleksandra, Dinčić Evica, Ristić Smiljana, Lovrečić Luca, Starčević-Čizmarević Nada, Djurić Tamara, Sepčić Juraj, Kapović Miljenko, Raičević Ranko, Peterlin Borut, Alavantić Dragan, Živković Maja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	56748 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Odkrivanje potencialnih biomarkerjev za nevrodegenerativna obolenja s pristopi funkcijske genomike
		ANG Genome profiling and potential biomarkers in neurodegenerative disorders
	Opis	SLO Analize celotnega transkriptoma v možganih nam odpira vpogled v motene procese in funkcijske poti, ki prispevajo k nastanku in poteku bolezni. Do danes so znani številni spremenjeni procesi, ki vodijo v nastanek nevrodegenerativnih bolezni, kljub temu pa še vedno ne poznamo zanesljivih in neinvazivnih biomarkerjev za napovedovanje in spremljanje bolezni. S tem namenom smo zbrali vse dosedanje transkriptomске študije v možganih pri bolnikih s Parkinsonovo, Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo in Downovim sindromom in opravili meta-analizo vseh študij za posamezno bolezen. Skupno smo zbrali 620 transkriptomskih profilov bolnikov in zdravih kontrol z nevrodegenerativnimi boleznimi in preiskovali skupne lastnosti in razlike na nivoju globalne ekspresije genov pri izbranih nevrodegenerativnih boleznih. Analiza posameznih bolezni je pokazala na konsistentno spremenjenost izražanja številnih genov v možganskem tkivu pro različnih nevrodegenerativnih boleznih. Odkrili smo statistično značilno zvišano izražanje 5701 genov pri Alzheimerjevi bolezni, 3291 pri Downovem sindromu, 4174 pri Huntingtonovi bolezni in 3043 pri Parkinsonovi bolezni, po drugi pa smo ugotovili statistično značilno znižanje izražanje 5496 genov pri Alzheimerjevi bolezni, 2983 pri Downovem sindromu, 4079 pri Huntingtonovi bolezni in 3410 pri Parkinsonovi bolezni. Pokazali smo, da je merjenje globalnih razlik v izražanju genov uporaben pristop pri odkrivanju in pojasnjevanju patofizioloških mehanizmov nevrodegenerativnih bolezni. Pri analizi smo uporabili inovativni pristop za prekrivanje podatkov iz meta-analiz transkriptomskih študij in pridobili nov vpogled v molekularno patogenetsko dogajanje pri teh boleznih. Prikazali smo nove možne genske biomarkerje za nevrodegenerativne bolezni, ki bi potencialno lahko služili pri izbiri genov za periferni ekspresijski biomarker.
		Analysis of whole genome transcriptome in brain might give us insights into the disturbed pathways and processes involved in disease onset and progression. Many different mechanisms have been proposed to be dysregulated in NDG diseases. We collected all reported studies to date on brain transcriptome in Parkinson's disease, Alzheimer disease, Huntington disease and Down syndrome and performed an integrated meta-analysis. Altogether, our data collection comprised of data from 9 whole-genome expression studies, performed on samples from 4 neurodegenerative

		<p>conditions (AD, DS, HD and PD). Collectively, 200, 33, 201, and 186 microarray analysed samples were included in the investigations of AD, DS, HD and PD, respectively, which accounted for 620 separate experiments included overall.</p> <p>Separate analyses of datasets for each NDG disorder have revealed significant perturbances in expression profiles of several genes. When arbitrary permutation p-value cut-off was set at 0.05 for upregulated genes, 5701 probesets attained significance in the AD dataset, 3291 in DS dataset, 4174 in the HD dataset and 3043 in the PD dataset. In the downregulated gene group the <math>p &lt; 0.05</math> significance was reached for 5496 probesets in the AD dataset, 2983 probesets in the DS dataset, 4079 in the HD dataset and 3410 in the PD dataset.</p> <p>We have shown that whole-genome transcription analysis might be useful for identification and clarification of pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. We have used innovative approach of comparing and integrating experiment results from different NDG diseases and provided new important insights into the common NDG processes. Elucidation of these mechanisms holds important potential for future prediction and development of new useful treatments as well as for identification of biomarkers of neurodegeneration.</p>
Objavljeno v		InTech; Neurodegenerative diseases-processes, prevention, protection and monitoring; 2011; Str. 503-518; Avtorji / Authors: Lovrečić Luca, Maver Aleš, Peterlin Borut
Tipologija	1.16	Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji

### 8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	677036 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Integrativni 'omski' pristop za odkrivanje etiologije bolezni človeka</p> <p><i>ANG</i> Integrative 'omic' approach towards understanding the nature of human diseases</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Hiter tehnološki razvoj visoko zmogljivih metod v genetiki hkrati z razkritjem zaporedja večjega dela človeškega genoma je v zadnjih letih omogočil povsem nove možnosti vpogleda v genetsko etiologijo multifaktorskih bolezni. Nove 'omske' metode preiskovanja s tehnologijo mikromrež in tehnologijo sekvenciranja nove generacije omogočajo sočasno preiskovanje velikega števila molekularnih bolezniskih sprememb, tudi na nivoju celotnega genoma, epigenoma, transkriptoma, proteoma in drugih molekularno-bioloških nivojih. Kljub prednostim tovrstnih metod, so znane tudi njihove pomembne omejitve, predvsem s plati statistične obravnave na ta način pridobljenih visokodimenzionalnih podatkov. Preiskovanje povezave velikega števila sprememb z boleznijo predstavlja statistično preverjanje velikega števila statističnih hipotez, ki ima za posledico veliko število lažno pozitivnih rezultatov. Po drugi strani pa se v teh študijah poveča možnost, da se resnično pozitivni rezultati izgubijo v statističnem šumu.</p> <p>S tem razlogom smo se odločili, da poskušamo razviti način sinteze tovrstnih podatkov z uporabo genomskega položaja kot skupnega imenovalca za integracijo podatkov – pristop pozicijske integracije genomskih podatkov.</p> <p>Z vse bolj razširjeno uporabo metod sekvenciranja nove generacije, postajajo genetske informacije vse manj omejene na nivo genov in postajajo vezane na pozicijo v genomu. S tem namenom smo se odločili razviti nov pristop pozicijske integracije podatkov za preiskovanje "omskih"</p>

		informacij pri človeških boleznih.
	ANG	<p>The combination of improving technologies for molecular interrogation of global molecular alterations in human diseases along with increase in computational capacity, have enabled unprecedented insight into disease etiology, pathogenesis and have enabled new possibilities for biomarker development. A large body of data has accumulated over the recent years, with most prominent increase in information originating from genomic, transcriptomic and proteomic profiling levels. The complexity of data, however, made discovery of high-order disease mechanisms involving various biological layers, difficult and therefore require new approaches towards integration of such data into a complete representation of molecular events occurring on cellular level.</p> <p>For this reason, we propose a new mode of integration of results coming from heterogeneous origins, using rank statistics of results from each profiling level. Due to the increased use of next-generation sequencing technology, experimental information is becoming increasingly more associated to sequence information for which reason we have decided to synthesize the heterogeneous results using the information of their genomic position. We therefore propose a novel positional integratomic approach toward studying 'omic' information in human disease.</p>
Šifra	B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v	MACPROGEN; Proceedings of the MACPROGEN Final Conference, Ohrid, Macedonia, March 29-April 1, 2012; BJMG; 2012; Str. 45-50; Impact Factor: 0.225; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.627; Avtorji / Authors: Peterlin Borut, Maver Aleš	
Tipologija	1.07	Objavljeni strokovni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)

## 9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>8</sup>

Člani programske skupine so dobili posebno priznanje za napredek genomske medicine na Clarity Challenge, ki ga je organizirala prestižna Bostonska otroška bolnišnica (<http://genes.childrenshospital.org/>).

## 10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>9</sup>

### 10.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

Na področju medicinskih raziskav se vse bolj uveljavlja koncept sistemske medicine. Z rezultati raziskave smo prispevali k razvoju tega koncepta saj smo razvili novo metodo za integracijo različnih "omskih" podatkov. Prav tako smo v translacijskem delu uspeli potrditi uporabnost nove metode z asociacijskim raziskavami na modelu Parkinsonove bolezni in multiple skleroze.

ANG

Systems medicine is gaining progressively increasing recognition in the field of medical research. With the results of our research, we have contributed to development of the field of systems medicine, by developing a novel method for integration of various "omic" data sources. Additionally, we have confirmed the utility of presented novel approach in the translational part of this research, by performing confirmatory association studies on models of Parkinsons disease and multiple sclerosis.

### 10.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

Razvoj Slovenije temelji na razvoju in trženja znanja. Tudi področje biomedicine se razvija v pomembno tržno nišo. Posebno perspektivno je področje razvoja novih bioznačevalcev za

diagnostiko, oceno prognoze in napovedovanje uspešnosti zdravljenja bolezni, ki predstavljajo pomembno družbeno breme, kot so nevrodegenerativne bolezni. Z raziskavo smo odprli nove možnosti v odkrivanju bioznačevalcev, ki temeljijo na integraciji različni globalnih pristopov analize človeškega genoma.

ANG

Development in Slovenia is based on developing and marketing of knowledge. Field of biomedicine is also developing into an important marketing field. Developing of novel biomarkers for diagnostics, disease prognosis and novel treatments evaluation for diseases, contributing heavily to population disease burden is an especially perspective field. With performed research, we have opened new possibilities for detection of biomarkers, based on integration of various global genomic approaches towards analyzing the human genome.

**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		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.16</b>	<b>Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.17</b>	<b>Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.18</b>	<b>Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.19</b>	<b>Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.20</b>	<b>Ustanovitev novega podjetja ("spin off")</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.21</b>	<b>Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.22</b>	<b>Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.23</b>	<b>Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.24</b>	<b>Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev</b>	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.25</b>	<b>Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.26</b>	<b>Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.27</b>	<b>Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.28</b>	<b>Priprava/organizacija razstave</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.29</b>	<b>Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.30</b>	<b>Strokovna ocena stanja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.31</b>	<b>Razvoj standardov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.32</b>	<b>Mednarodni patent</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**

--

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

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visokošolskega izobraževanja</b>					
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"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
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"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					



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"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
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"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
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"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

**13.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>12</sup>**

	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 2012<sup>13</sup>

### 14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Izjemen znanstveni dosežek naše raziskovalne skupine je objava raziskovalnega dela v reviji Bioinformatics: MAVER, Aleš, PETERLIN, Borut. Positional integratomic approach in identification of genomic candidate regions for Parkinson's disease. Bioinformatics (Oxf., Print), jul. 2011, vol. 27, no. 14, str. 1971-1978. Revija je najvišje citirana v sklopu Matematične in računske biologije, njen faktor vpliva pa je v letu 2011 znašal 5.468.

### 14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

## C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba  
raziskovalne organizacije:*

in

*vodja raziskovalnega projekta:*

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Borut Peterlin

### ŽIG

Kraj in datum: 

Ljubljana	15.3.2013
-----------	-----------

### Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/224

<sup>1</sup> 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](#)

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

<sup>3</sup> 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](#)

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

<sup>5</sup> 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](#)

<sup>6</sup> 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](#)

<sup>7</sup> 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](#)

<sup>8</sup> 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](#)

<sup>9</sup> 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](#)

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

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

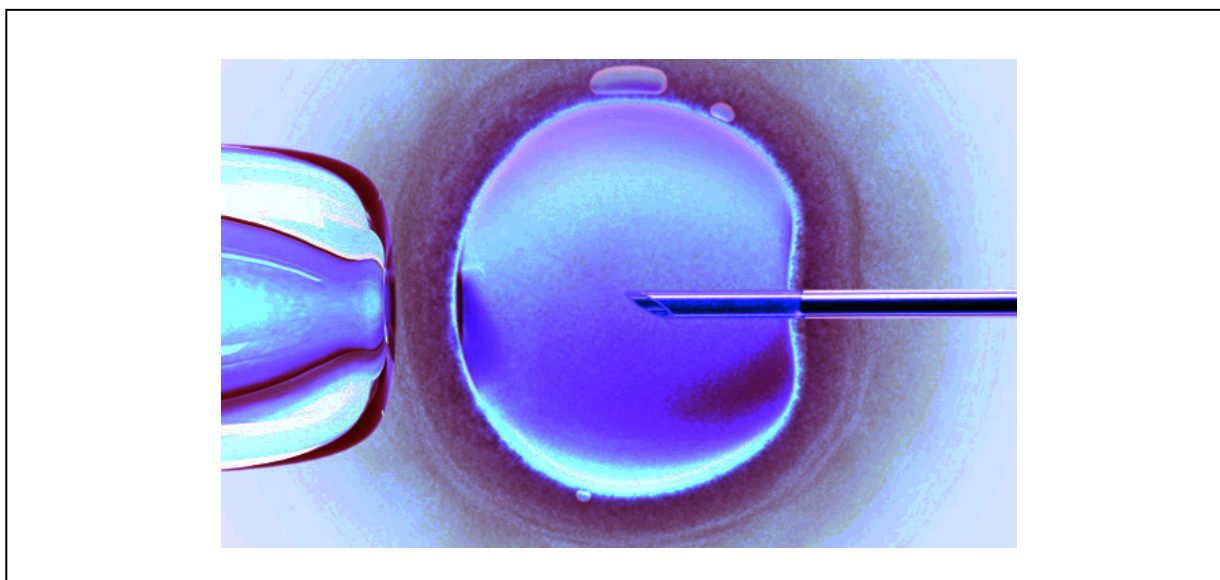
<sup>12</sup> Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> 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  
87-8F-67-AC-F8-1C-BC-58-9B-25-38-52-A4-6A-23-31-56-B1-EF-86

# MEDICINA

## Področje: 3.05 Reprodukcija človeka



Reprodukcija človeka je raziskovalno in strokovno široko področje, ki obsega reproduktivno medicino, porodništvo, ginekologijo in pediatrijo. Pokrivajo ga štiri raziskovalni programi, ki potekajo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (trije) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (en): (1) Metabolni in prirojeni dejavniki reproduktivnega zdravja, porod II, (2) Reprodukcija človeka - laboratorijski in eksperimentalni vidiki, (3) Ginekologija in reprodukcija: Genomika in matične celice in (4) Etiologija, zgodnje odkrivanje in zdravljenje bolezni pri otrocih in mladostnikih. Za celotno področje velja, da išče in uresničuje povezave med kliničnimi in bazičnimi raziskavami. Posamezni raziskovalci se uspešno vključujejo v mednarodne raziskave, vendar žal samo kot sodelujoči partnerji in ne kot vodilni nosilci. Zato je število publikacije v mednarodnih revijah z faktorjem vpliva nad 10 majhno in posamezni avtorji so navedeni le v obsežnih seznamih sodelujočih skupin strokovnjakov. Enako velja tudi za vpetost v mednarodne projekte, kjer skoraj v celoti prevladuje individualno sodelovanje, le izjemoma pa so manjše skupine tudi nosilci raziskovalne ideje, dela, koordinacije in s tem tudi mednarodnega projekta.

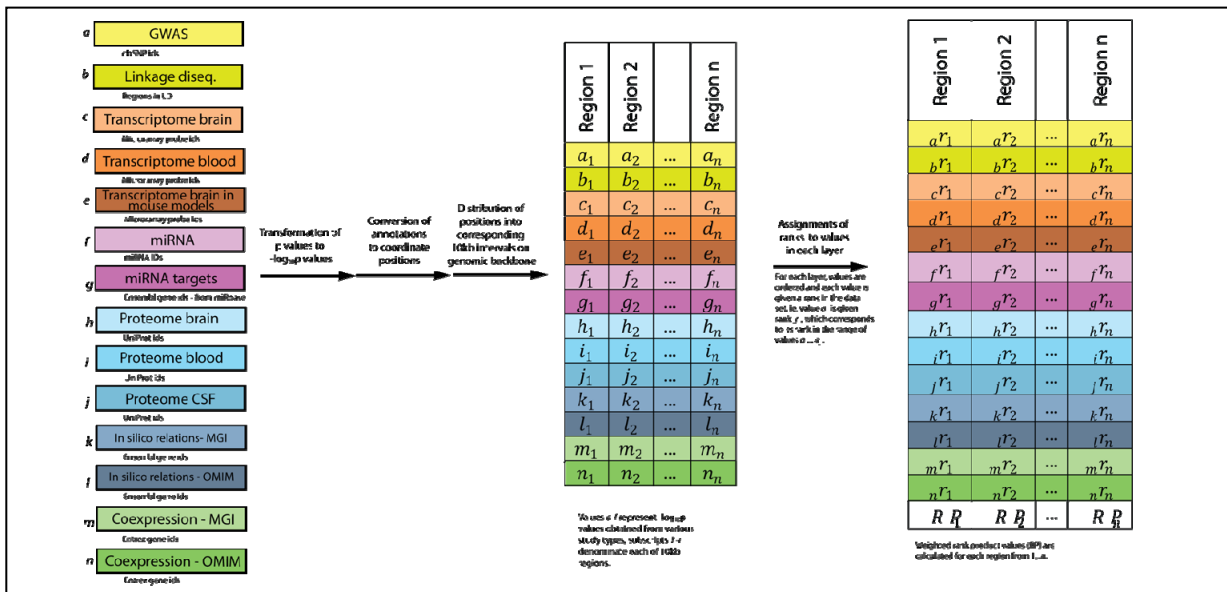
# MEDICINA

## Področje: 3.05 Reprodukcijska človeka

### Dosežek 1: Maver A, Peterlin B.

Positional integratomic approach in identification of genomic candidate regions for Parkinson's disease

**Bioinformatics** 2011 Jul 15;27(14):1971-8. PMID: 21596793



Aleš Maver, dr. med in Prof. Dr. Borut Peterlin, dr. med s Kliničnega inštituta za medicinsko gentiko, UKC Ljubljana sta v letu 2011 predstavila nov inovativen pristop k integraciji heterogenih genomskih podatkov za namene odkrivanja genov za pogoste multifaktorske bolezni. Objavljen pristop omogoča izboljšano preiskovanje in interpretacijo podatkov pridobljenih z novimi visoko zmogljivimi tehnologijami v genetiki.

Omenjen članek je bil objavljen v reviji Bioinformatics, ki je najvišje uvrščena na področju Matematične in računalniške biologije (Mathematical & Computational Biology).