

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/167



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

(za obdobje 1. 1. 2009 - 31. 12. 2014)

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0326
Naslov programa	Ginekologija in reprodukcija: Genomika in matične celice Gynecology and Reproduction: Genomics and Stem Cellc
Vodja programa	10458 Borut Peterlin
Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)	26796
Cenovni razred	B
Trajanje programa	01.2009 - 12.2014
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.05 Reprodukcija človeka
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Povzetek raziskovalnega programa¹

SLO

Genetski dejavniki pri moški neplodnosti

Z asociacijskimi raziskavami smo prvič opisali statistično pomembno povezavo med genetsko variabilnostjo v genih za cirkadiani ritem CLOCK in PON1 in moško

neploidnostjo.

Genomski biooznačevalci v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo

Z globalno ekspresijsko analizo smo ugotavljali razlike v genskem izražanju kumulskih celic med modificiranimi naravnimi in stimuliranimi cikli oploditve z biomedicinsko pomočjo. Razlike smo ugotovili v izražanju 66 genov, ki so predvsem pripadali oksidoredukcijskim procesom, kar kaže na možnost hipoksičnih pogojev v modificiranih naravnih ciklih.

Genetski dejavniki pri ponavljajočih se spontanih prekinitvah nosečnosti

Ugotovili smo, da delecije Y kromosoma niso povezane s spontanimi prekinitvami nosečnosti in da posledično genetski test ni smiselno uporabljati v klinični diagnostiki.

Ugotovili smo, da genetska variabilnost v IGFR2 genu povezana s spontanimi prekinitvami nosečnosti. Prav tako nismo ugotovili statistično pomembne povezave med genetsko variabilnostjo v genih za tkivne metaloproteinaze (TIMP 1,2,3,4) in ponavljajočimi se spontanimi prekinitvami nosečnosti. Z lastno in meta- analizo smo ugotovili, da GT in TT genotipa +894 G/T polimorfizma v NOS3 genu prispevata k tveganju za ponavljajoče se spontane prekinitve nosečnosti. Razvili smo enostaven SNaPshot pristop za detekcijo najpogostejših trombofilnih mutacij.

Matične celice v ženski neplodnosti

Na povrhnjem epiteliju jajčnikov smo identificirali majhne okrogle celice, ki so izražale SOX2 označevalec pluripotence. Ko smo celice gojili v gojišču, ki je stimuliralo ovarijsko nišo smo dokazali primitivnim oocitom podobne celice, posamezne celice so izražale tudi biooznačevalce karakteristične za matične celice. Z ustreznimi protokoli smo uspeli diferencirati te celice v druge tipe celic vseh treh kličnih linij – nevrlnim podobne celice (ektoderm), adipogene in osteogene celice (mezoderm) in pankreasnim podobne celice (endoderm), ki so ob prisotnosti sladkorja izločale inzulin.

Matične celice pri zdravljenju urinske inkontinence

Razvili smo pristop tkivnega inženiringa za zdravljenje urinske inkontinence. Po biopsiji nadlahtnice smo suspenzijo avtolognih mioblastov s pomočjo ultrazvočno vodene injekcije implantirali v zunanji sfinkter uretre. Uspešnost novega načina zdravljenja smo ocenjevali na podlagi objektivnih in subjektivnih parametrov v treh časovnih periodah (6 tednov, 3 in 6 mesece pooperativno). 75% pacientk je smatralo, da je stresna inkontinenca ozdravljena ali da je prišlo do izboljšanja.

Genomske metode v prenatalni diagnostiki

Na podlagi razlik v izražanju genov med amniociti s trisomijo 21 in amniociti brez trisomije smo identificirali potencialno diagnostično uporabnost. Izbrali smo ekspresijski profil 9 genov s katerimi smo lahko z zelo visoko verjetnostjo (AUC=0.97) napovedali kromosomsko nepravilnost.

ANG

Genetic factors in male infertility

With the help of association studies we managed to be the first to describe the importance of genetic variability in the circadian genes CLOCK and PON1 in male infertility.

Genomic biomarkers in assisted reproduction

Global expression analysis has helped us identify differences in the gene expression profiles of cumulus cells depending on whether these cells were derived by naturally modified or stimulated cycles during procedures of assisted reproduction. We found differences in the expression of 66 genes that are mainly involved in the oxidoreductive process, suggesting the possibility of hypoxic conditions in modified natural cycles.

Genetic factors effecting recurrent miscarriages

We demonstrated that deletion of the Y chromosome is not linked to recurrent miscarriage, and is not useful in clinical diagnostics. We haven't found evidence that the genetic variability of the IGFR2 gene and genes for tissue metalloproteinases (TIMP 1,2,3,4) are linked to recurrent miscarriage. With the analysis of Slovene patients and meta - analysis we found that GT in TT genotypes of +894 G/T polymorphism in the NOS3 gene contributes to predisposition to RM. We developed a simple SNaPshot approach for the detection of the most common mutations that cause thrombophilia.

Stem cells in female infertility

We identified small, round cells on the ovarian surface epithelium, which expressed the SOX2 marker of pluripotency. While culturing cells in a medium, which stimulated the ovarian niche, we were able to prove the presence of primitive oocyte-like cells and these cells expressed biomarkers characteristic of stem cells. Using appropriate protocols, we managed to differentiate the afore mentioned cells into other types of cells from all three germinal layers – neuronlike cells (ectoderm), adipogenic and osteogenic cells (mesoderm), as well as, pancreatic-like cells (endoderm), which secreted insulin in the presence of sugar.

Stem cells in the treatment of urinary incontinence

We developed a tissue engineering approach for the treatment of urinary incontinence. Following the biopsy of the humerus, we implanted the suspension of autologous myoblasts, using an ultrasonically guided injection, into the outer sphincter of the urethra. The success of the novel treatment technique was scored based on objective and subjective parameters at three time intervals (6 weeks, 3 and 6 months postoperatively). 75% of the patients reported that stress incontinence was no longer present or that it had improved significantly.

Genomic methods in prenatal diagnostics

Based on the difference in gene expression between amniocytes with trisomy 21 and amniocytes without trisomy, we were able to demonstrate the potential for suitability in diagnostics. We chose the expression profile of 9 genes with which to predict the possibility of chromosomal abnormality with very high probability (AUC=0.97).

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu, (vključno s predloženim dopolnjenim programom dela v primeru povečanja financiranja raziskovalnega programa v letu 2014)²

SLO

Z raziskovalnim programom smo potrdili izhodiščno hipotezo, da lahko s pomočjo genomskih tehnologij in tehnologije matičnih celic prispevamo novo znanje k razumevanju mehanizmov izbranih bolezenskih stanj na področju ginekologije in porodništva. Posebej izpostavljamo identifikacijo novega mehanizma bioritmičnih genov v etiologiji moške neplodnosti, izdelavo transkripcijskega bioznačevalca za napoved trisomije 21 pri plodu in prispevek k razumevanju homeostatskih mehanizmov pri trisomijah. Na področju matičnih celic izpostavljamo razvoj in uporabo matičnih celic za zdravljenje urinske inkontinence v klinični praksi. Ocenjujemo, da smo s programom prispevali tako k odkrivanju bazičnih spoznanj na področju ginekologije in reprodukcije kakor tudi k translaciji novih tehnologij v vsakdanjo klinično prakso.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

SLO

Dosegli smo načrtane cilje glede na načrt programa.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014⁴

SLO

Sprememb programa ni bilo.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	31046617	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i>	Ekspresijski bioznačevalca za predrojstno diagnostiko trisomije 21
		<i>ANG</i>	Expression signature as a biomarker for prenatal diagnosis of trisomy 21
Opis	<i>SLO</i>	Potencialno klinično uporabo ekspresijskih bioznačevalcev v predrojstni diagnostiki visoko rizičnih nosečnosti smo testirali na modelu trisomije 21	

		in potrdili potencialno klinično uporabnost s tem pa tudi možnost razvoja kompleksnejšega biooznačevalca tudi za druge patologije.
	ANG	A universal biomarker panel with the potential to predict high-risk pregnancies or adverse pregnancy outcome does not exist. Transcriptome analysis is a powerful tool to capture differentially expressed genes (DEG), which can be used as biomarker-diagnostic-predictive tool for various conditions in prenatal setting. In search of biomarker set for predicting high-risk pregnancies, we performed global expression profiling to find DEG in Ts21. Subsequently, we performed targeted validation and diagnostic performance evaluation on a larger group of case and control samples. Initially, transcriptomic profiles of 10 cultivated amniocyte samples with Ts21 and 9 with normal euploid constitution were determined using expression microarrays. Datasets from Ts21 transcriptomic studies from GEO repository were incorporated. DEG were discovered using linear regression modelling and validated using RT-PCR quantification on an independent sample of 16 cases with Ts21 and 32 controls. The classification performance of Ts21 status based on expression profiling was performed using supervised machine learning algorithm and evaluated using a leave-one-out cross validation approach. Global gene expression profiling has revealed significant expression changes between normal and Ts21 samples, which in combination with data from previously performed Ts21 transcriptomic studies, were used to generate a multi-gene biomarker for Ts21, comprising of 9 gene expression profiles. In addition to biomarker's high performance in discriminating samples from global expression profiling, we were also able to show its discriminatory performance on a larger sample set 2, validated using RT-PCR experiment (AUC=0.97), while its performance on data from previously published studies reached discriminatory AUC values of 1.00. Our results show that transcriptomic changes might potentially be used to discriminate trisomy of chromosome 21 in the prenatal setting. As expressional alterations reflect both, causal and reactive cellular mechanisms, transcriptomic changes may thus have future potential in the diagnosis of a wide array of heterogeneous diseases that result from genetic disturbances.
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, iss. 9; Impact Factor: 3.534; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.663; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Volk Marija, Maver Aleš, Lovrečić Luca, Juvan Peter, Peterlin Borut
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	677548 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Mikrolelecije Y kromosoma niso povezane z idiopatskimi spontanimi ponavljajočimi se prekinitvami nosečnosti v slovenski populaciji. ANG Y chromosome azoospermia factor region microdeletions are not associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion in a Slovenian population
	Opis	SLO Z raziskavo smo razjasnili heterogenost o poročanju morebitne povezave med mikrolelecijami Y kromosoma in spontanimi ponavljajočimi se prekinitvami nosečnosti in potrdili, da povezave ni. OBJECTIVE: To investigate the potential association of Y chromosome microdeletions with idiopathic recurrent spontaneous abortion (IRSA) in a Slovenian population and compare our results with those of previously published studies in different populations, with the intention of clarifying the potential impact of Y chromosome microdeletions on IRSA. DESIGN: Case-control and association study. SETTING: Departments of gynecology and obstetrics and university-based research laboratory. PATIENT(S): Male partners of 148 couples with at least three spontaneous pregnancy losses of unknown etiology, and 148 fertile men. INTERVENTION(S): Multiplex polymerase chain reactions. MAIN OUTCOME MEASURE(S): Azoospermia

			factor (AZF) regions were tested for Y chromosome microdeletions according to European Academy of Andrology/European Molecular Genetics Quality Network guidelines. The PubMed database was searched to retrieve articles linking Y chromosome microdeletions and susceptibility to IRSA. RESULT(S): None of the IRSA or control men had microdeletions in the AZFa, AZFb, or AZFc regions. A total of nine previous studies examined the relationship between Y chromosome microdeletions and IRSA, yielding contradictory results, which we discuss in detail. CONCLUSION(S): On the basis of our comparisons, it is unlikely that Y chromosome microdeletions contribute to IRSA and are therefore currently not recommended for the routine evaluation of IRSA couples.
	Objavljeno v		American Fertility Society; Fertility and sterility; 2013; Vol. 99, iss. 6; str. 1663-1667; Impact Factor: 4.295; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.993; A': 1; WoS: SD, WF; Avtorji / Authors: Pereza Nina, Črnjar Ksenija, Buretić-Tomljanović Alena, Volk Marija, Kapović Miljenko, Peterlin Borut, Ostojić Saša
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	677292	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ultrazvočno vodena injekcija avtoložnih mioblastov v zunanji uretralni sfinkter: tkivno inženirstvo za zdravljenje stresne urinske inkontinence
		ANG	Ultrasound-guided autologous myoblast injections into the extrinsic urethral sphincter
	Opis	SLO	Razvili smo pristop zdravljenja stresne urinske inkontinence s pomočjo matičnih celic avtoložnih mioblastov z ugodnimi terapevtskimi rezultati.
		ANG	Introduction and hypothesis Limitations of the existing treatment methods for stress urinary incontinence (SUI) have encouraged investigation of new therapeutic approaches in the field of regenerative medicine. Enabled by tissue engineering technology safety, feasibility and efficacy of ultrasound-guided intrasphincteric autologous myoblast implantation to treat SUI presented in the accompanying video were assessed in a pilot study of 38 women. Methods Following upper arm muscle biopsy, autologous myoblast suspension was injected into the extrinsic urethral sphincter under transurethral ultrasound visualization. Functional electrical stimulation (FES) was used postoperatively to possibly enhance cell integration. Objective and subjective parameters were compared at 6 weeks, 3 months, and 6 months postoperatively. Results The tissue harvest, laboratory tissue processing, and myoblast implantation were successful in all 38 patients. No serious adverse events were reported through the course of the study. Objective and subjective measurements collected at baseline were significantly improved at 6 weeks postoperatively. Additional improvement or a plateau was observed at 3 and 6 months postoperatively, not being negatively influenced by discontinuation of FES. Of the patients, 23.7 % considered their SUI cured, and 52.6 % reported improvement at 6 months; 95 % would recommend this treatment to others. Conclusions Intrasphincteric ultrasound-guided autologous myoblast injection for SUI is feasible. This simple to perform and well-tolerated minimally invasive procedure safely produced promising initial results.
	Objavljeno v		Springer Internat.; International urogynecology journal; 2013; Vol. 24, iss. 4; str. 533-535; Impact Factor: 2.161; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.993; WoS: SD, ZA; Avtorji / Authors: Blaganje Mija, Lukanovič Adolf
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	1121708	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Razlike v genskem izražanju kumulativnih celic med modificiranimi

		naravnimi in stimuliranimi cikli oploditve z biomedicinsko pomočjo
	ANG	Differences in cumulus cells gene expression between modified natural and stimulated in vitro fertilization cycles
Opis	SLO	Z globalno ekspresijsko analizo smo ugotovili razlike v izražanju 66 genov, ki so pripadali predvsem oksidoredukcijskim procesom.
	ANG	<p>PurposeThe aim of our study was to determine whether there are any differences in the cumulus cell gene expression profile of mature oocytes derived from modified natural IVF and controlled ovarian hyperstimulation cycles and if these changes could help us understand why modified natural IVF has lower success rates.</p> <p>MethodsCumulus cells surrounding mature oocytes that developed to morulae or blastocysts on day 5 after oocyte retrieval were submitted to microarray analysis. The obtained data were then validated using quantitative real-time PCR.</p> <p>ResultsThere were 66 differentially expressed genes between cumulus cells of modified natural IVF and controlled ovarian hyperstimulation cycles. Gene ontology analysis revealed the oxidation-reduction process, glutathione metabolic process, xenobiotic metabolic process and gene expression were significantly enriched biological processes in MNIVF cycles. Among differentially expressed genes we observed a large group of small nucleolar RNAs whose role in folliculogenesis has not yet been established.</p> <p>ConclusionThe increased expression of genes involved in the oxidation-reduction process probably points to hypoxic conditions in modified natural IVF cycles. This finding opens up new perspectives for the establishment of the potential role that oxidation-reduction processes have in determining success rates of modified natural IVF.</p>
Objavljeno v		Plenum Press; Journal of assisted reproduction and genetics; 2014; Vol. 31, no. 1; str. 79-88; Impact Factor: 1.772;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.993; WoS: KM, SD, WF; Avtorji / Authors: Burnik Papler Tanja, Vrtačnik-Bokal Eda, Fon Tacer Klementina, Juvan Peter, Virant-Klun Irma, Devjak Rok
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	30679001 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Izolacija, karakterizacija in diferenciacija celic, ki izražajo pluripotentne oziroma multipotentne markerje iz človeških jajčnikov
	ANG	Isolation, characterization and differentiation of cells expressing pluripotent/multipotent markers from adult human ovaries
Opis	SLO	Z raziskavo smo pokazali, da lahko iz tkiva jajčnikov pridobimo potencialno uporabne pluripotentne oziroma multipotentne celice v regenerativni medicini.
	ANG	Pluripotent stem cells are still generally accepted not to exist in adult human ovaries, although increasing studies confirm the presence of pluripotent/multipotent stem cells in adult mammalian ovaries, including those of humans. The aim of this study is to isolate, characterize and differentiate in vitro stem cells that originate from the adult human ovarian cortex and that express markers of pluripotency/multipotency. After enzymatic degradation of small ovarian cortex biopsies retrieved from 18 women, ovarian cell cultures were successfully established from 17 and the formation of cell colonies was observed. The presence of cells/colonies expressing some markers of pluripotency (alkaline phosphatase, surface antigen SSEA-4, OCT4, SOX-2, NANOG, LIN28, STELLA), germinal lineage (DDX4/VASA) and multipotency (M-CAM/CD146, Thy-1/CD90, STRO-1) was confirmed by various methods. Stem cells from the cultures, including small round SSEA-4-positive cells with diameters of up to 4 μm, showed a relatively high degree of plasticity. We were able to differentiate them in vitro into various types of somatic cells of all three germ layers. However,

		these cells did not form teratoma when injected into immunodeficient mice. Our results thus show that ovarian tissue is a potential source of stem cells with a pluripotent/multipotent character for safe application in regenerative medicine.
Objavljeno v		Springer New York; Springer; Cell and tissue research; 2013; Vol. 354, no. 2; str. 593-607; Impact Factor: 3.333; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.89; WoS: DR; Avtorji / Authors: Štimpfel Martin, Skutella Thomas, Cvjetičanin Branko, Meznarič Marija, Dovč Peter, Novaković Srdjan, Cerkovnik Petra, Vrtačnik-Bokal Eda, Virant-Klun Irma
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	1209516 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Injekcija avtolognih mišičnih matičnih celic za zdravljenje urinske inkontinence
		ANG Autologous muscle derived stem cell injection for stress urinary incontinence
	Opis	SLO Vabljen predavanje na mednarodnem kongresu
		ANG Invited lecture at international conference
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2013; Avtorji / Authors: Blaganje Mija, Lukanovič Adolf
	Tipologija	3.25 Druga izvedena dela
2.	COBISS ID	1397932 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Mednarodni prispevek k razvoju standardov in postopkov za analizo, interpretacijo in poročanje rezultatov kliničnega genomskega sekvenciranja v okviru izziva CLARITY
		ANG An international effort towards developing standards for best practices in analysis, interpretation and reporting of clinical genome sequencing results in the CLARITY Challenge
	Opis	SLO Kot ena od 30 svetovnih skupin smo prispevali k standardom uporabe nove diagnostične tehnologije v medicini in za prispevek prejeli priznanje k razvoju genomske medicine.
		ANG Background There is tremendous potential for genome sequencing to improve clinical diagnosis and care once it becomes routinely accessible, but this will require formalizing research methods into clinical best practices in the areas of sequence data generation, analysis, interpretation and reporting. The CLARITY Challenge was designed to spur convergence in methods for diagnosing genetic disease starting from clinical case history and genome sequencing data. DNA samples were obtained from three families with heritable genetic disorders and genomic sequence data was donated by sequencing platform vendors. The challenge was to analyze and interpret these data with the goals of identifying disease causing variants and reporting the findings in a clinically useful format. Participating contestant groups were solicited broadly, and an independent panel of judges evaluated their performance. Results A total of 30 international groups were engaged. The entries reveal a general convergence of practices on most elements of the analysis and interpretation process. However, even given this commonality of approach, only two groups identified the consensus

		candidate variants in all disease cases, demonstrating a need for consistent finetuning of the generally accepted methods. There was greater diversity of the final clinical report content and in the patient consenting process, demonstrating that these areas require additional exploration and standardization. Conclusions The CLARITY Challenge provides a comprehensive assessment of current practices for using genome sequencing to diagnose and report genetic diseases. There is remarkable convergence in bioinformatic techniques, but medical interpretation and reporting are areas that require further development by many groups.	
	Šifra	F.11	Razvoj nove storitve
	Objavljeno v	BioMed Central; Genome biology; 2014; Vol. 15, iss. 3; str. 1-18; Impact Factor: 10.465; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.947; A'': 1; A': 1; WoS: DB, KM; Avtorji / Authors: Brownstein Catherine A., Maver Aleš, Lovrečić Luca, Palandačić Anja, Peterlin Borut	
	Tipologija	1.01	Izvorni znanstveni članek
3.	COBISS ID	7623033	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genomski bioznačevalci pri moški neplodnosti
		ANG	Genomic biomarkers for male infertility
	Opis	SLO	Doktorska disertacija
		ANG	PhD thesis
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[A. Hodžić]; 2013; IX, 77 f.; Avtorji / Authors: Hodžić Alenka	
	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija

8. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

S programom smo prispevali k novim spoznanjem na področju genomske medicine v reprodukciji in ginekologiji in uporabi matičnih celic na tem področju. Prispevali smo novo znanje k razumevanju mehanizmov preiskovanih bolezni in identifikaciji diagnostičnih in prognostičnih genomskih bioznačevancev. Prispevali smo nova znanje pomembno za možnost medicinske uporabe matičnih spolnih celic pri zdravljenju neplodnosti in uporabe matičnih celic pri zdravljenju urinske inkontinence.

ANG

The achievements of aims set in this research program contribute new knowledge to genomic medicine in the fields of reproduction and gynecology, and to the use of stem cells in these fields. We improve the knowledge and understanding of the mechanisms of the studied diseases and identification of diagnostic and prognostic genomic biomarkers. We contribute to the potential use of gonadal stem cells in infertility treatment, and the use of muscle derived stem cells in the treatment of female urinary incontinence.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Neposreden pomen programa vključuje prispevek pri varstvu in izboljšanju človeškega zdravja, klinično-bolnišničnem zdravljenju in področju primarnega ter sekundarnega

preprečevanja bolezenskih stanj na področju človeške reprodukcije. Posredni pomen vključuje razvoj novih strokovnih smernic, izobraževanje kadrov na dodiplomskem in podiplomskem nivoju ter aktivno vključevanje v vrhunske mednarodne medicinske raziskave na področju genomike in matičnih celic.

ANG

The direct impact of the research program includes a contribution to the protection and improvement of human health, to clinical and hospital treatment, and to primary and secondary prevention of diseases related to human reproduction. Its indirect impact includes the development of expert guidelines, education and training at undergraduate and postgraduate levels, and active inclusion into top international medical research in the fields of genomics and stem cells.

10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹¹

10.1. Diplome¹²

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

10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹³

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
36869	Alenka Hodžič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30421	Mija Blaganje	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30828	Rok Devjak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Polona Lautar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Andrijana Muller Vranješ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33343	Tanja Burnik Papler	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	

Legenda zaposlitev:

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

12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2014

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
		▼		

Legenda sodelovanja v programski skupini:

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

13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2014¹⁵

SLO

GENEPARK, FP6 koordinatorji
 ORPHANET, DG SANCO
 EUROCAT, DG SANCO
 EUROleftNet, COST
 CHIP OnMe, COST
 SIGN, InterReg koordinatorji

14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS¹⁶

SLO

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

SLO

Praktična aplikacija je povezana z uporabo novih diagnostičnih (klinično eksomsko sekvenciranje) in terapevtskih (matične celice za zdravljenje urinske inkontinence) metod, ki smo jih razvili za klinično uporabo.

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

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme ¹⁸	

17. Izjemni dosežek v letu 2014¹⁹

17.1. Izjemni znanstveni dosežek

17.2. 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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS;
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki;
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa.

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
matične RO (JRO in/ali RO s
koncesijo):*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Borut Peterlin

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

15.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/167

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

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. V primeru odobrenega povečanja obsega financiranja raziskovalnega programa v letu 2014 mora poročilo o realizaciji programa dela zajemati predložen program dela ob prijavi in predložen dopolnjen program dela v letu 2014. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

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

⁵ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru izvajanja raziskovalnega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa 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](#)

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

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

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

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

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

- Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹¹ Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1.1.2009–31.12.2014), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)
- ¹² Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času izvajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite "MR". [Nazaj](#)
- ¹⁴ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1.1.2009 do 31.12.2014), izberite oz. označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ¹⁹ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.rrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.rrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROG-ZP/2015 v1.00b
89-7A-A8-BB-65-C6-FB-CF-42-EC-32-02-40-B5-03-BE-88-D2-E6-FB