

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/218



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	13-2175
Naslov projekta	Gentski dejavniki tveganja in farmakogenomika kronično vnetne črevesne bolezni
Vodja projekta	16340 Uroš Potočnik
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2085
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	2334 UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 334 Univerzitetni klinični center Maribor
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.01
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.01 Temeljna medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Namen raziskovalnega projekta je bil odkriti in pojasniti genetske dejavnike tveganja in farmakogenomske biooznačevalce za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB), ki bi omogočali individualizirano zdravljenje prilagojeno posameznikovemu genetskemu

zapisu. V študijo smo vključili več kot 650 slovenskih bolnikov s KVČB. Gensko tipizacijo

Slovenskih bolnikov za 200 000 DNA polimorfizmov posameznega nukleotida (SNP) in asociacijsko analizo celotnega genoma (GWA) smo izvedli s mikromrežo Immunochip (iCHIP), ki je bila za »po meri« izdelana za podrobnejše mapiranje lokusov ki so jih GWA študije predhodno povezale z 12 različnimi kroničnimi imunskimi boleznimi. V metastatistični analizi rezultatov GWA študije z iCHIPom pri slovenskih bolnikih in bolnikih iz 18 drugih populacij vključenih v mednarodno konzorcijsko študijo »International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC« (skupno 75000 bolnikov in kontrol) smo povezali 163 genskih lokusov s KVČB s statistično značilnostjo ($p < 1.00E-08$), od tegaje bilo potrjenih 92 dosedanjih kandidatnih genov in na novo odkritih 71 genov, ki jih prej nismo povezovali z nastankom kronične vnetne črevesne bolezni. (Nature, 2012, vol. 491, no. 7422, str. 119-124). Ugotovili smo do sedaj največje število genetskih lokusov (genov), ki smo jih do sedaj lahko z tako visoko statistično zanesljivostjo povezali s katerokoli kompleksno boleznijo. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s crohnovo boleznijo in 23 samo z ulceroznim kolitisom. Mnogi geni povezani s KVČB so povezani tudi z ostalimi kroničnimi imunskimi boleznimi, predvsem z ankilozirajočim spondilitisom in luskavico. Z bioinformatko analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi. Rezultati genotipizacije mikromrežo iCHIP in tarčno resekvenciranjem 56 genov z uporabo tehnologije sekvenciranja naslednje generacije je odkrilo redke in najverjetneje vzročne variante v 8 genih (Nature Genetics, 2011 oktober 9, 43 (11) :1066-73). Najbolj statistično značilni polimorfizmi povezani s slovenskimi KVČB bolniki se nahajajo na kromosomih 1, 5, 8, 10, 13 in 16 in vključujejo področje genov AKAP11 in TNFSF11 na kromosomu 13 ($p = 6.40E-05$). Asociacijska analiza pri slovenskih bolnikih s podtipom refraktorne CB je izpostavila polimorfizme v področju genov TNFRSF6B in PTPN22. Analiza z metodo strojnega učenja na osnovi podpornih vektorjev je pokazala genetski profil sestavljen 59 polimorfizmov SNP, ki najbolj učinkovito definira skupino CB refrakornih bolnikov.

ANG

The aim of this project was to discover and describe genetic predisposition and pharmacogenomic biomarkers for efficient personalized treatment of Inflammatory bowel disease (IBD) patients. In the study we enrolled more than 650 Slovenian patients with IBD. Genetic typing of Slovenian patients for 200 000 single nucleotide DNA polymorphisms (SNP) and genome wide association analysis (GWA) was performed using custom designed Immunochip (iCHIP), developed for fine mapping of loci by GWA studies previously associated with 12 different chronic immune-mediated diseases. Metastatistical analysis of the results of GWA studies with iCHIP in Slovenian patients and patients from 18 other populations involved in the »International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC" (a total of 75,000 patients and controls) revealed that 163 genetic loci were associated with IBD at genomewide threshold statistical significance ($p < 1.00E-08$). The 165 loci identified IBD loci included the confirmation of 92 previous candidate genes and 71 newly discovered genes that were not previously associated with the onset of chronic inflammatory bowel disease. (Nature, 2012, vol. 491, no. 7422, p. 119-124). This 163 identified IBD genes is so far the largest number of genetic loci (genes), that have been so far associated with any complex disease at such a high statistical significance. It has been found that among identified 163 IBD

genes, 110 genes were associated with both disease subtypes, 30 genes were associated only with Crohn's disease and 23 only with ulcerative colitis. Many genes associated with IBD are also associated with other chronic immune-mediated diseases, especially ankylosing spondylitis and psoriasis. With bioinformatic analysis of molecular-genetic networks of parallel gene expression and classification in hierarchical groups according to functional similarities, the study found that most of the genes and biological pathways by which the pathogenesis of this disease are identical to those the cells are using to respond to infection by microbes, suggesting that the genetic architecture of IBD was shaped by microbes infection and host-microbe interaction. The results of iCHIP genotyping and target resequencing of 56 genes using next generation sequencing technology has revealed rare and likely causal variants in 8 genes (Nature Genetics, 2011 October 9, 43 (11) :1066-73). The most statistically significant SNPs associated with Slovenian IBD patients are located on chromosomes 1, 5, 8, 10, 13 and 16 and including the chromosomal regions of AKAP11 and TNFSF11 genes on chromosome 13 ($p = 6.40 \cdot 10^{-5}$). Association analysis in Slovenian patients with subtype refractory Crohn disease patients highlighted polymorphisms in the genes PTPN22 and TNFRSF6B. Analysis using machine learning method based on support vector machines showed the genetic profile consists of 59 SNP that best define the group of Crohn disease refractory patients.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Kronično vnetna črevesna bolezen (KVČB), katere podtipa sta Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, spada med kompleksne genetske bolezni, ki nastanejo zaradi delovanja številnih genov in dejavnikov okolja, med katerimi naj bi prevladovali prehrana, kajenje, stanje imunskega sistema in črevesna mikroflogora.

Namen raziskovalnega projekta je bil odkriti in pojasniti genetske dejavnike tveganja in farmakogenomske bioznačevalce za kronično vnetno črevesno bolezen (KVČB), ki bi omogočali individualizirano zdravljenje prilagojeno posameznikovemu genetskemu zapisu. V študijo smo vključili več kot 650 slovenskih bolnikov s KVČB. Gensko tipizacijo

Slovenskih bolnikov za 200 000 DNA polimorfizmov posameznega nukleotida (SNP) in asociacijsko analizo celotnega genoma (GWA) smo izvedli s mikromrežo Immunochip (iCHIP),

Naša skupina je članica Mednarodnega konzorcija za genetiko kronično vnetne črevesne bolezni »International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC«, ki je skupaj s konzorciji za druge kronične imunske bolezni, sestavlja mikromrežo Immunochip (iCHIP), ki vsebuje cca 200 000 SNP markerjev za post GWAs podrobnejše mapiranje lokusov ki so jih GWA študije predhodno povezale z 12 različnimi kroničnimi imunskimi boleznimi. iCHIP omogoča 20-30x večjo gostoto SNPjev za izbrane bolezenske lokuse imunskih bolezni kot splošne mikromreže, ki se najpogosteje uporabljajo za GWAs študije kot je npr. Hap550 (Illumina). iCHIP vključujejo tudi redke variante iz podatkov javnega projekta 1000 genomov in specifičnih projektov tarčnega resekveniranja za posamezno imunske bolezni. 30% SNPjev na iCHIPu ima alelna frekvenca $<2\%$.

V metastatistični analizi rezultatov GWA študije z iCHIPom pri slovenskih bolnikih in bolnikih iz 18 drugih populacij vključenih v mednarodno konzorcijsko študijo IIBDGC (skupno 75000 bolnikov in kontrol) smo povezali 163 genskih lokusov s KVČB s statistično značilnostjo ($p < 1.00 \cdot 10^{-8}$), od tega je bilo potrjenih 92 dosedanjih kandidatnih genov in na novo odkritih 71 genov, ki jih prej nismo povezovali z nastankom kronične vnetne črevesne bolezni. (Nature, 2012, vol. 491, no. 7422, str. 119-124). Ugotovili smo do sedaj največje število genetskih lokusov (genov), ki smo jih do sedaj lahko z tako visoko statistično zanesljivostjo povezali s katerokoli kompleksno boleznijo. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s crohnovo boleznijo in 23 samo z

ulceroznim kolitisom. Skoraj v vseh genih, ki so skupni obema podtipoma, so iste alelnе oblike genov povezane bodisi s tveganjem bodisi z zaščito pred boleznijo. Izjema sta edino gena PTPN22 in NOD2, kjer ista alelna oblika pri enem podtipu pomeni večje tveganje za bolezen, pri drugem pa večjo zaščito pred boleznijo. To kaže na nekatere razlike v molekularnobiološki patogenezi obeh podtipov KVČB. Nadalje je naša študija ugotovila, da je kar 113 oziroma 69 odstotkov genov, povezanih s KVČB, povezanih tudi z eno ali več drugimi kroničnimi imunskimi boleznimi, največje ujemanje genov za KVČB je bilo z geni za ankilozirajoči spondilitis in luskavico, kar nakazuje, da imajo različne kronične imunske bolezni skupne številne molekularnobiološke procese. Ideje združevanja bolezenskih lokusov podobnih imunskih kroničnih bolezni na skupni mikromreži (biočipu) iCHIP smo lahko v okviru mednarodnega projekta Immunochip (iCHIP) potrdili tudi pri pri celiakiji, kjer je bilo z iCHIP odkritih 13 novih genov/lokusov, tako da je celotno število genov za celiakijo 40 (Nature Genetics. 2011 Nov 6;43(12):1193-201).

Z bioinformatiko analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi. Zanimiva je ugotovitev, da je večina, to je 82 odstotkov polimorfizmov DNK (SNP), povezanih z boleznijo, v nekodirajočih območjih gena. Najnovejše študije, tudi naša, pa utrjujejo novo prepričanje, da je nekodirajoči del človeškega genoma prav tako zelo pomemben pri delovanju celice, predvsem pri uravnavanju izražanja genov. V naši študiji nam je uspelo za 48 odstotkov nekodirajočih polimorfizmov, povezanih z boleznijo, dokazati povezavo s področji, ki zadevajo uravnavanje izražanja genov.

Rezultati genotipizacije mikromrežo iCHIP in tarčno resekveciranjem 56 genov z uporabo tehnologije sekvenciranja naslednje generacije je odkrilo redke in najverjetneje vzročne variante v 8 genih (Nature Genetics, 2011 oktober 9, 43 (11) :1066-73).

Vpliv starševskega porekla podedovanega alela povezanega z boleznijo je bil najbolj izražen pri genih IL12B, PRDM1 in NOD2, pri katerih je bilo opaženo utišanje očetovskega alela, kar je v skladu z epidemiološkimi ugotovitvami, da se KVČB pogosteje prenaša na potomce od matere kot od očeta (PloS One, 2012, vol. 7, iss. 9, str. 1-8, e45287).

Najbolj statistično značilni polimorfizmi povezani s slovenskimi KVČB bolniki se nahajajo na kromosomih 1, 5, 8, 10, 13 in 16 in vključujejo področje genov AKAP11 in TNFSF11 na kromosomu 13 ($p = 6.40E-05$), področje genov CUBN in TRDM1 na kromosomu 10 ($p = 0.0001197$) in področje genov TNFRSF9 in PARK7 na kromosomu 1 ($p = 0.0001388$). Omenjena področja so bila potrjena pri asociacijski analizi, v katero je bilo vključenih vseh 650 slovenskih bolnikov s KVČB. Asociacijska analiza pri slovenskih bolnikih s podtipom refraktorne CB je izpostavila polimorfizme v področju genov TNFRSF6B in PTPN22. Analiza z metodo strojnega učenja na osnovi podpornih vektorjev je pokazala genetski profil sestavljen 59 polimorfizmov SNP, ki najbolj učinkovito definira skupino CB refraktornih bolnikov.

S sistematično analizo nadgradili vzpodbudne preliminarne rezultate, ki so pokazali, da lahko z ugotavljanjem povezav med polimorfizmi in gensko ekspresijo, ki jo obravnavamo kot kvantitativno lastnost, t.i. eQTL analizo, povežemo najbolj statistično značilne polimorfizme v nekodirajočih področjih z geni na katere ti polimorfizmi vplivajo in tako odkrijemo oziroma dokažemo gen vključen v nastanek bolezni. Z In silico meta analizo smo analizirali 32 GWA študij in ekstrahirali 402 SNP-jev povezanih s KVČB ($p < 10^{-5}$), ki smo jih z analizo genetskega ravnotežja (LD) razvrstili v 208 neodvisnih lokusov. Od 402 SNP-jev jih je bilo 37 (9,20 %) kodirajočih, 365 (90,80 %) pa nekodirajočih, in sicer se jih je 147/402 (36,5%) nahajalo v nekodirajočih regijah gena (intronih), 218 (54,23%) pa v regijah med dvema genom, t.i. »genskih puščavah«. Iz objavljenih 5 eQTL študij, smo pridobili 9562 eQTL povezav. Po prekrižanju GWA in

eQTL podatkov smo ugotovili, da je 31,40% vseh lokusov IBD vsebuje 1 eQTL gen, 11,11% vseh lokusov IBD vsebuje 2 eQTL gena, 7,73% vsebuje 3 ali več eQTL genov in 49,76% ne vsebuje genov. Ti rezultati naših in silico analiz kažejo na velik potencial eQTL analize za povezovanje nekodirajoči SNPjev z bolezenskimi geni, na katere ti SNPji vplivajo. Z eQTL analizo smo tako v področju IBD5 na kromosomu 5q izmed treh dobrih kandidatnih genov SLC22A4, SLC22A5 in IRF1 ugotovili gen SLC22A5 kot najverjetnejši gen povezan s patogenezo KVČB. Pri bolnikih z bolezenskim genotipom v polimorfizmi rs1050152 in rs2631372 smo našli v perifernih limfocitih in v črevesnih biopsijah zmanjšano ekspresijo predvsem gena SLC22A5 (J Gastroenterol, 2011, vol. 46, no. 9, str. 1081-1091).

Za hitro, zanesljivo in cenovno ugodno genotipizacijo polimorfizmov v najpomembnejšem KVČB genu NOD2/CARD15 smo razvili metodo analize talilne krivulje visoke ločljivosti (ang. HRM za High-resolution melting). Z HRM smo določili genotipe za 640 vzorcev in ugotovili 98% skladnost z genotipi v genu NOD2/CARD15, ki so bili določeni z referenčno metodo RFLP na istih vzorcih (Dis. markers, 2011, vol. 30, no. 5, str. 265-274).

Mednarodno sodelovanje

V času projekta smo intenzivno sodelovali v okviru Mednarodnega konzorcija za genetiko kronično vnetne črevesne bolezni (IIBDGC) in mednarodnega projekta Immunochip. Predvsem tesno smo sodelovali s partnerji na Nizozemskem, Department of Medical Genetics and Department of Gastroenterology, University Medical Center Groningen, (Dr. R.K.Weersma), ki je eden izmed glavnih koordinatorjev konzorcija IIBDGC in projekta iCHIP. V okviru tega sodelovanja je bilo v letu 2011-2012 izvedeno tudi 12 mesečno gostovanje člana naše programske skupine Mitja Mitroviča na sodelujoči instituciji na Nizozemskem, za kar smo pridobili dodatna finančna sredstva.

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

V celoti smo dosegli in presegli vse zastavljene raziskovalne cilje, kljub temu pa nova odkritja odpirajo nova vprašanja, ki zahtevajo dodatne študije. Rezultati našega projekta, vključno z vzpostavljenim biobanko DNA, RNA in proteinskih vzorcev, iCHIP genotipski podatki za več kot 500 slovenskih bolnikov in kontrol, pridobljenimi izkšnjami in znanjem statistične analize podatkov biočipov za genotipizacijo polimorfizmov SNP in nenazadnje vzpostavljena sodelovanja v okviru mednarodnega konzorcija za genetiko kronično vnetne črevesne bolezni (IIBDGC), kar kličejo k nadaljevanju študije, s katero bi nadgradili dosedanja odkritja z novimi odkritji s področja genetike kompleksnih bolezni, predvsem pogostih kroničnih imunskih bolezni kot so astma, revmatoidni artritis, celiakija, multipla skleroza in osteoartritis. Cilj nadaljnjih študij je tako, povezati nekodirajoče polimorfizme, ki so bili v predhodnih GWAs študijah najbolj statistično značilno povezani z boleznijo z geni na katere ti polimorfizmi vplivajo, ugotovili vzročne polimorfizme in razložili mehanizem delovanja nekodirajočih polimorfizmov na gene vključene v pogoste kronične imunске bolezni. V nadaljevanju študije je potrebno izvesti: 1. tarčno resekvenčiranje izbranih bolezenskih lokusov z uporabo tehnologije sekvenciranja naslednje generacije (NGS); 2. eQTL analizo v celotnem genomu in podrobnejšo eQTL analizo v izbranih tarčnih področjih; 3. Izvesti epigenetsko študijo, vključno s podrobnejšo analizo regulatornih področij, ki vključuje določitev vzorca metilacije, variabilnost v strukturi kromatina, analizo histonov, kromatinske spremembe, analizo, miRNA in lincRNA

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

V celotnem obdobju izvajanja projekta ni bilo sprememb programa raziskovalnega projekta, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	512230968	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Interakcija med mikrobi in gostitelji je oblikovala genetsko arhitekturo kronično vnetne črevesne bolezni
		ANG	Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease
	Opis	SLO	Izvedli smo asociacijsko študijo v celotnem genomu pri skupno 75000 bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in kontrolami iz 18 različnih populacij in odkrili skupno 163 genov povezanih z boleznijo, od tega 71 novih genov. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s crohno bolezni in 23 samo z ulceroznim kolitisom. Mnogi geni povezani s KVČB so povezani tudi z ostalimi kroničnimi imunskimi boleznimi, predvsem z ankilozirajočim spondilitisom in luskavico. Z bioinformatično analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi.
		ANG	Crohn's disease and ulcerative colitis, the two common forms of inflammatory bowel disease (IBD), affect over 2.5 million people of European ancestry, with rising prevalence in other populations ¹ . Genome-wide association studies and subsequent meta-analyses of these two diseases ^{2, 3} as separate phenotypes have implicated previously unsuspected mechanisms, such as autophagy ⁴ , in their pathogenesis and showed that some IBD loci are shared with other inflammatory diseases ⁵ . Here we expand on the knowledge of relevant pathways by undertaking a meta-analysis of Crohn's disease and ulcerative colitis genome-wide association scans, followed by extensive validation of significant findings, with a combined total of more than 75,000 cases and controls. We identify 71 new associations, for a total of 163 IBD loci, that meet genome-wide significance thresholds. Most loci contribute to both phenotypes, and both directional (consistently favouring one allele over the course of human history) and balancing (favouring the retention of both alleles within populations) selection effects are evident. Many IBD loci are also implicated in other immune-mediated disorders, most notably with ankylosing spondylitis and psoriasis. We also observe considerable overlap between susceptibility loci for IBD and mycobacterial infection. Gene co-expression network analysis emphasizes this relationship, with pathways shared between host responses to mycobacteria and those predisposing to IBD.
	Objavljeno v	Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers; Nature; 2012; Vol. 491, no. 7422; str. 119-124; Impact Factor: 36.280; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.271; A'': 1; A': 1; WoS: RO; Avtorji / Authors: Jostins Luke, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	15421974	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Globoko resekvenčiranje GWAs lokusov odkriva neodvisne redke variante povezane s kronično vnetno črevesno boleznijo

		ANG	Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease
	Opis	SLO	študija objavljena v najvišje rangirani reviji iz področja genetike! Prva asociacijska študija na celotnem genomu (ang GWAs), ki so jo izvedli slovenski raziskovalci na slovenskih bolnikih! V okviru študije smo z metodo sekvenciranje naslednje generacije določili nukleotidno zaporedje 56 genov, ki so se v predhodnih GWAS študijah izkazali najbolj statistično značilno povezani z kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in odkrili nove redke mutacije, ki so najverjetneje vzročne za nastanek KVČB in vključujejo gene NOD2/CARD15, IL23R, CARD9, IL18RAP, CUL2, C1orf106, PTPN22 in MUC19. Te redke mutacije smo nato preverili z neodvisno GWA analizo na več kot 12 000 bolnikih z KVČB in več kot 10 000 zdravimi kontrolami. V potrditveni skupini je bilo vključenih tudi 250 slovenskih KVČB bolnikov in 250 slovenskih kontrol. Novo odkrite vzročne mutacije bodo omogočile funkcijske študije in izdelavo napovednih modelov za testiranje genetsko pogojenega tveganja za KVČB.
		ANG	Published in No1. Ranked journal in the field of genetics! First Genome wide association study in Slovenian population performed by Slovenian scientists! We have used next-generation sequencing (NGS) approach for deep sequencing of 56 genes previously associated with Crohn disease (CD) through genome-wide association studies (GWAS) and discovered new causal rare mutations in genes NOD2/CARD15, IL23R, CARD9, IL18RAP, CUL2, C1orf106, PTPN22 and MUC19. The association between mutation and disease was confirmed in followup genotyping of 12 000 Inflammatory bowel disease patients and more than 10000 controls, including 250 Slovenian IBD patients and 250 Slo controls. We extended the results of successful Genome wide association study GWAS by identifying new, rare and probably functional variants that could aid functional experiments and predictive models.
	Objavljeno v		Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2011; Vol. 43, no. 11; str. 1066-1073; Impact Factor: 35.532; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.627; A'': 1; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Rivas Manuel A, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	512221240	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv starševskega porekla podedovanega alela na tveganje za kronično vnetno črevesno boleznijo
		ANG	Limited evidence for parent-of-origin effects in inflammatory bowel disease associated loci
	Opis	SLO	Vpliv starševskega porekla podedovanega alela povezanega z boleznijo je bil najbolj izražen pri genih IL12B, PRDM1 in NOD2, pri katerih je bilo opaženo utišanje očetovskega alela, kar je v skladu z epidemiološkimi ugotovitvami, da se KVČB pogosteje prenaša na potomce od matere kot od očeta.
			Background Genome-wide association studies of two main forms of inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), have identified 99 susceptibility loci, but these explain only ~23% of the genetic risk. Part of the 'hidden heritability' could be in transmissible genetic effects in which mRNA expression in the offspring depends on the parental origin of the allele (genomic imprinting), since children whose mothers have CD are more often affected than children with affected fathers. We analyzed parent-of-origin (POO) effects in Dutch and Indian cohorts of IBD patients. Methods We selected 28 genetic loci associated with both CD and UC, and tested them for POO effects in 181 Dutch IBD case-parent trios. Three susceptibility variants in NOD2 were

		ANG	tested in 111 CD trios and a significant finding was re-evaluated in 598 German trios. The UC-associated gene, BTNL2, reportedly imprinted, was tested in 70 Dutch UC trios. Finally, we used 62 independent Indian UC trios to test POO effects of five established Indian UC risk loci. Results We identified POO effects for NOD2 (L1007fs; OR = 21.0, P-value = 0.013) for CD; these results could not be replicated in an independent cohort (OR = 0.97, P-value = 0.95). A POO effect in IBD was observed for IL12B (OR = 3.2, P-value = 0.019) and PRDM1 (OR = 5.6, P-value = 0.04). In the Indian trios the IL10 locus showed a POO effect (OR = 0.2, P-value = 0.03). Conclusions Little is known about the effect of genomic imprinting in complex diseases such as IBD. We present limited evidence for POO effects for the tested IBD loci. POO effects explain part of the hidden heritability for complex genetic diseases but need to be investigated further.
	Objavljeno v		Public Library of Science; PloS one; 2012; Vol. 7, iss. 9; str. 1-8, e45287; Impact Factor: 4.092; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Fransen Karin, Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	15110422	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Haplotip v področju IBD5 je povezan z refraktorno obliko Crohnove bolezni pri slovenskih bolnikih in modulira ekspresijo gena SLC22A5
		ANG	Haplotype in the IBD5 region is associated with refractory Crohn's disease in Slovenian patients and modulates expression of the SLC22A5 gene
	Opis	SLO	Prvi smo odkrili povezavo med polimorfizmi oziroma haplotipi v kromosomskem področju 5q IBD5 in bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo, ki ne odgovarjajo na standardno zdravljenje oziroma razvijejo težko obliko bolezni. S tem smo prispevali dodatni genetski označevalec, ki bo pripomogel pri načrtovanju individualiziranega zdravljenja bolnikov s KVČB. Dodatno smo z novim pristopom, povezovanjem genotipov in genske ekspresije (analizo eQTL) ugotovili gen SLC22AA5 kot najverjetnejši vzročni gen vključen v patogenezo KVČB.
		ANG	The IBD5 locus (OMIM ID 606348) on chromosome 5 was suggested to be one of the most important genetic factors involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBDs). However the main contributor from this region is still unknown. We investigated the possible association of the IBD5 locus with IBD in Slovenian patients and correlation between disease-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs) and quantitative gene expression (eQTL) of candidate genes from the IBD5 locus in peripheral blood lymphocytes and colon tissue biopsies from IBD patients. We genotyped SNPs from the IBD5 locus in 312 healthy controls and 632 IBD patients. We found statistically significant association of polymorphisms rs1050152 in gene SLC22A4 ($p = 0.005$, OR = 2.177, 95% CI = 1.270-3.526) and rs2631372 in gene SLC22A5 ($p = 0.001$, OR = 0.473, 95% CI = 0.307-0.731) and TC haplotype of both polymorphisms ($p = 0.006$, OR = 1,541, 95% CI = 1.130-2.100) with refractory Crohn's disease (CD) in Slovenian patients who do not respond to standard therapy, including patients who develop fistulas. We found decreased expression of SLC22A4 and SLC22A5 genes in peripheral blood lymphocytes from IBD patients compared to control group and decreased expression of SLC22A5 gene in inflamed tissue biopsies compared to noninflamed colon ($p = 0.009$). We found lower expression of SLC22A5 gene in IBD patients with disease-susceptible genotypes for both disease-associated SNPs. Our data suggest that SNPs and haplotype in the IBD5 SLC22A4/SLC22A5 region contribute to the development of particularly refractory Crohn's disease in the Slovenian population, and expression studies in blood lymphocytes and colon tissue biopsies and eQTL analysis suggest that SLC22A5 is the main gene in the IBD5 region contributing to the IBD pathogenesis.

Objavljeno v	Springer International; Journal of gastroenterology; 2011; Vol. 46, no. 9; str. 1081-1091; Impact Factor: 4.160; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.924; A': 1; WoS: KI; Avtorji / Authors: Repnik Katja, Potočnik Uroš
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	512259384	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genetika in zdravljenje Chronove bolezni
		ANG	Genetics and treatment of Crohn disease patients
	Opis	SLO	Seznanjanje zdravnikov, bolnikov in širše strokovne in ostale zainteresirane javnosti o pomenu najnovejših genetskih odkritij za razumevanje bolezni, zdravljenje in kvalitetnejšo obravnavo bolnikov s Kronično vnetno črevesno boleznijo. Okrogla miza na TV Maribor, oddaja V žarišču: POTOČNIK, Uroš. Genetika in zdravljenje Chronove bolezni : V žarišču, TV Maribor, 19. 11. 2012. Maribor, 2012. http://www.youtube.com/watch?v=fqgIfLgFvFI. [COBISS.SI-ID 512259384] Intervju: KEREŽI, Urška. Odkritje genov za kronično vnetno črevesno bolezen : soavtorja pomembnega znanstvenega odkritja sta tudi raziskovalca z Univerze v Mariboru, prof. dr. Uroš Potočnik in Mitja Mitrovič. Večer (Marib.). [Tiskana izd.], 31. jan. 2013, l. 69, [št.] 26, str. 28. [COBISS.SI-ID 512258872] Intervju: D. B. Korak bliže k zdravljenju KVČB : kronična vnetna črevesna bolezen : vlogo genov so raziskovali tudi slovenski znanstveniki. Delo (Ljubl.), 8. nov. 2012, l. 54, št. 258, str. 17. [COBISS.SI-ID 512258616]
		ANG	Dissemination of the recent discoveries in genetics resulting in understanding disease, improved patients management and treatment of Inflammatory bowel disease to medical doctors, patients and other professional and interested public community. Round table on public TV Maribor, educational V Žarišču: POTOČNIK, Uroš. Genetika in zdravljenje Chronove bolezni : V žarišču, TV Maribor, 19. 11. 2012. Maribor, 2012. http://www.youtube.com/watch?v=fqgIfLgFvFI. [COBISS.SI-ID 512259384] Interview: KEREŽI, Urška. Odkritje genov za kronično vnetno črevesno bolezen : soavtorja pomembnega znanstvenega odkritja sta tudi raziskovalca z Univerze v Mariboru, prof. dr. Uroš Potočnik in Mitja Mitrovič. Večer (Marib.). [Tiskana izd.], 31. jan. 2013, l. 69, [št.] 26, str. 28. [COBISS.SI-ID 512258872] Interview: D. B. Korak bliže k zdravljenju KVČB : kronična vnetna črevesna bolezen : vlogo genov so raziskovali tudi slovenski znanstveniki. Delo (Ljubl.), 8. nov. 2012, l. 54, št. 258, str. 17. [COBISS.SI-ID 512258616]
	Šifra	F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
	Objavljeno v	2012; Avtorji / Authors: Potočnik Uroš	
	Tipologija	2.19 Radijska ali televizijska oddaja	
2.	COBISS ID	71104257	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	predsedovanje organizacijskemu odboru 6. Kongresa Slovenskega genetskega in 6. Srečanja Slovenskega društva za humano genetiko društva z mednarodno udeležbo "Genetika 2012"
			president of organizing committee of the 6th congress of the Slovenian

		ANG	Genetic Society and 6th meeting of the Slovenian Society of Human Genetics
	Opis	SLO	Uroš Potočnik predsednik organizacijskega odbora 6. Kongresa Slovenskega genetskega in 6. Srečanja Slovenskega društva za humano genetiko društva z mednarodno udeležbo, ki se ga je udeležilo več kot 160 genetikov iz vse Slovenije in uglednih znanstvenikov iz tujine.
		ANG	Uroš Potočnik was a president of the organizing committee of the 6th congress of the Slovenian Genetic Society and 6th meeting of the Slovenian Society of Human Genetics. More than 160 slovenian genetesisists and distiinguished scientiss from abroad have attended this meeting.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		Genetic Society of Slovenia; 2012; 204 str.; Avtorji / Authors: Potočnik Uroš
	Tipologija		2.25 Druge monografije in druga zaključena dela
3.	COBISS ID	15127062	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Analiza talilne krivulje z visoko ločljivostjo za hitro in učinkovito gensko tipizacijo mutacij v genu NOD2/CARD15 in porazdelitev teh mutacij slovenskih bolnikov s kronično vnetno črevesno boleznijo
		ANG	High-resolution melting curve analysis for high-throughput genotyping of NOD2/CARD15 mutations and distribution of these mutations in Slovenian inflammatory bowel diseases patients
	Opis	SLO	Za hitro, zanesljivo in cenovno ugodno genotipizacijo mutacij v najpomembnejšem KVČB genu NOD2/CARD15 smo razvili metodo analize talilne krivulje visoke ločljivosti (ang. HRM za High-resolution melting). S kombinacijo dveh algoritmov za analizo HRM podatkov, »Tm calling« in »gene scanning«, smo določili genotipe za 640 vzorcev in ugotovili 98% skladnost z genotipi v genu NOD2/CARD15, ki so bili določeni z referenčno metodo RFLP na istih vzorcih.
		ANG	We have developed high-resolution melting curve (HRM) analysis assays for high-throughput, accurate and cost effective genotyping of mutations in NOD2/CARD15, the most important gene associated with Inflammatory bowel disease. Using combination of the two genotype calling algorithms, »Tm calling« in »gene scanning«, we have genotyped 640 IBD patients and found 98% concordance with genotypes determined with the reference RFLP method.
	Šifra		F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v		Wiley;ASFRA;IOS Press; Disease markers; 2011; Vol. 30, no. 5; str. 265-274; Impact Factor: 1.642;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.44; WoS: DB, KM, QA, TM; Avtorji / Authors: Mitrovič Mitja, Potočnik Uroš
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

9.Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

9.1 Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, MITROVIC M, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat Genet. 2011 Nov 6;43(12):1193-201. doi: 10.1038/ng.998; JCR IF (2010): 36.377

Član projektne skupine, mladi raziskovalec Mitja Mitrovič, se je po končanem doktorskem usposabljanju pod mentorskim vodstvom prof. Uroša Potočnika kot postdoktorski raziskovalec zaposlil na vrhunski menarodni raziskovalni inštituciji Yale University Medical School, New Heaven, ZDA.

BERCE, Vojko, PINTO KOZMUS, Carina, POTOČNIK, Uroš. Association among ORMDL3 gene expression, 17q21 polymorphism and response to treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma. Pharmacogenomics j. (Print), str. 1-7.
<http://www.nature.com/tpj/journal/vaop/ncurrent/full/tpj201236a.html>, doi:
 10.1038/tpj.2012.36. [COBISS.SI-ID 4406079], [JCR IF= 4.536) kategorija: 1A1 (Z1, A');

9.6 POTOČNIK, Uroš. Trenutna komercializacija osebne genetske analize-zanesljiva napoved tveganja za pogoste kompleksne bolezni ali zavajanje potrošnikov? = Current commercialization of personal genetic analysis-reliable prediction of susceptibility to common complex diseases or misleading of the consumers?. V: KRAVANJA, Zdravko (ur.), BRODNJAK-VONČINA, Darinka (ur.), BOGATAJ, Miloš (ur.). Slovenski kemijski dnevi 2011, Portorož, 14-16 september 2011. Maribor: FKKT, 2011, 5 str. [COBISS.SI-ID 15319318]

Prof. Uroš Potočnik mentor magistrski nalogi, ki jo je tuj študent zagovarjal na ugledni univerzi v tujini. KARKRA, Karan. Molecular genetics and pharmacogenomics of inflammatory bowel disease : project work submitted to the VIT University in partial fulfillment of the requirement for the degree of master of science in applied microbiology. Vellore: Institute of technology university, Devision of environmental biotechnology, 2010. 94 str., ilustr. [COBISS.SI-ID 14386454]
 kategorija: SU (S)
 točke: 3

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Skupaj s partnerji v mednarodnem konzorciju »International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC« smo izvedli do sedaj eno največjih asociacijskih študij v celotnem genomu (GWA), v katerem je sodelovalo 75000 bolnikov in control iz 18 različnih populacij iz Evrope, ZDA in Avstralije. Ugotovili smo do sedaj največje število genetskih lokusov (genov), ki smo jih do sedaj lahko z tako visoko statistično zanesljivostjo povezali s katerokoli kompleksno boleznijo, kar je omogočilo razvoj in uporabo bioinformatičnih orodij za in silico funkcijske analize in odkrivanje bioloških poti povezanih s patogenezo KVČB. Najbolj zanimiv rezultat te bioinformatične analize je ugotovitev, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi. Ta bioinformatična orodja bodo sedaj uporabljena tudi pri ostalih kroničnih imunskih in ostalih kompleksnih boleznih. Rezultati naše študije bodo tako zdaj omogočili in pospešili nadaljnje funkcijske študije, ki bodo poskušale pojasniti sprožilce, ki aktivirajo signalne poti, da celice sprožijo avtoimunski odziv v stiku z mikrobi normalne črevesne flore. Nadalje je naša študija pokazala, da je s pomočjo GWA študij možno razložiti le del genetskega dejavnika tveganja, do cca 20%. Rezultati genotipizacije mikromrežo iCHIP in tarčno resekvenciranjem 56 genov z uporabo tehnologije sekvenciranja naslednje generacije je odkrilo redke in najverjetneje vzročne variante v 8 genih, s čimer je bilo pokazano, da bodo redke variacije lahko razložile le en del manjkajoče dednosti pri kompleksnih boleznih in bodo verjetno potrebni dodatni pristopi, kot je npr. analize interakcij med geni in okoljem. Presenetljiva je tudi ugotovitev, da je večina, to je 82 odstotkov polimorfizmov DNK (SNP), povezanih z boleznijo, v nekodirajočih območjih gena, kar pa bo verjetno model za večino kompleksnih študij. Najnovejše študije, tudi naša, pa utrjujejo novo prepričanje, da je nekodirajoči del človeškega genoma prav tako zelo pomemben pri delovanju celice, predvsem pri uravnavanju izražanja genov. V naši študiji nam je uspelo za 48 odstotkov nekodirajočih polimorfizmov, povezanih z boleznijo, dokazati povezavo s področji, ki zadevajo uravnavanje izražanja genov.

ANG

Together with our partners in the international consortium "International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium - IIBDGC" we performed so far one of the largest genome wide association studies (GWA), which enrolled 75,000 patients and healthy controls from 18 different populations from Europe, USA and Australia. We have found 163, so far the largest number of genetic loci (genes) associated at the genome wide required significance with any complex disease, leading us to the development and application of bioinformatics tools for in silico

functional analysis and identification of biological pathways involved in the pathogenesis of IBD. The most interesting result of this bioinformatics analysis is the finding that most of the genes and biological pathways involved in the pathogenesis IBD are identical with those cells are using in response to microbial infection. This bioinformatics tools could now also be used in other chronic inflammatory and other complex diseases. The results of our study will also enable and facilitate further functional studies looking for the triggers that activate signaling pathways that trigger cell autoimmune response in contact with the microbes of normal intestinal flora.

Furthermore, our study showed that GWA studies can explain only about 20% of the genetic risk factors. The results of CHIP and target resequencing of 56 genes using next generation sequencing technology has revealed a rare and likely causal variants in 8 genes, suggesting that rare variants can only explain a small additional part of the missing heredity in complex diseases. Other approaches, such as analysis of interactions between genes and the environment are warranted in the future. A striking finding was that the majority, ie 82 per cent of DNA polymorphisms (SNPs) associated with disease in the non-coding regions of a gene, which is likely to be the model for the most of the GWAs in the complex diseases. Recent studies, including ours, are fostering a new belief that the non-coding part of the human genome is also very important in the functioning of cells, especially in the regulation of gene expression. In our study we were able to 48 percent of non-coding polymorphisms associated with disease, demonstrate a connection to the areas relating to the regulation of gene expression.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Rezultati projekta so relevantni in pomembni za medicinski, družbeni in gospodarski razvoj v Sloveniji. Z analizo več kot 200 000 SNP-jev v naši post GWA študiji pri velikem številu slovenskih bolnikov in zdravih kontrolah, smo prispevali do sedaj najobširnejši opis slovenske genetske dediščine in genetske raznolikosti v slovenski populaciji. Opisi genetske raznolikosti, kot so lokacija v genomu, vrsta in frekvenca polimorfizmov, v kontrolni populaciji so neposredno uporabni za številne raziskovalne skupine v Sloveniji, ki izvajajo asociacijske študije pri različnih kompleksnih boleznih. Pridobljene izkušnje in znanje za statistične in bioinformatične analize ogromnega števila genetskih podatkov pridobljenih z mikromrežami za genotipizacijo polimorfizmov SNP lahko ponudimo številnim slovenskim raziskovalnim skupinam, ki uporabljajo asociacijske študije v celotnem genomu za ugotavljanje genetskega dejavnika tveganja pri kompleksnih boleznih in drugih kompleksnih fenotipih pri človeku in tudi ostalih organizmih.

ANG

Results of our project are relevant and important for the medical, social and economic development in Slovenia. By analyzing more than 200 000 SNPs in our post GWA study in a large number of Slovenian patients and healthy controls, we have contributed so far the most comprehensive description of the Slovenian genetic heritage and genetic diversity in Slovenian population. Descriptions of genetic diversity, such as location in the genome, the type and frequency of polymorphisms in the control population are directly applicable to a number of research groups in Slovenia, which carried out association studies in various complex diseases. Experience and knowledge of statistical and bioinformatics analysis of a vast number of genetic data obtained with microarrays for genotyping SNP can offer a support to Slovenian research teams, using association studies in the whole genome to identify genetic risk factors for complex diseases and other complex phenotypes in humans and other organisms. Patients could suffer for less adverse side effects if therapy is personalized based on molecular and genetic biomarkers we have discovered in this study for treatment of Crohn disease patients.

11. Samo za aplikativne projekte in doktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03 Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04 Dvig tehnološke ravni		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05 Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06 Razvoj novega izdelka		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07 Izboljšanje obstoječega izdelka		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08 Razvoj in izdelava prototipa		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

Uporaba rezultatov	
--------------------	----------------------

Komentar

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	☐	☐	☐	☐	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	☐	☐	☐	☐	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

14.Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

JOSTINS, Luke, MITROVIČ, Mitja, POTOČNIK, Uroš. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature (Lond.), 2012, vol. 491, no. 7422, str. 119-124, doi: 10.1038/nature11582. [COBISS.SI-ID 512230968], kategorija: 1A1 (Z1, A", A'); JCR IF=36.28

Izvedli smo asociacijsko študijo v celotnem genomu pri skupno 75000 bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in kontrolami iz 18 različnih populacij in odkrili skupno 163 genov povezanih z boleznijo, od tega 71 novih genov. Z bioinformatično analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka

patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

POTOČNIK, Uroš (ur.). Genetika 2012 : book of abstracts = zbornik povzetkov. Ljubljana: Genetic Society of Slovenia, 2012. 204 str., ilustr. ISBN 978-961-90534-7-8. [COBISS.SI-ID 71104257]

organizacija (Uroš Potočnik predsednik organizacijskega odbora) 6. Kongresa Slovenskega genetskega in 6. Srečanja Slovenskega društva za humano genetiko društva z mednarodno udeležbo, ki se ga je udeležilo več kot 160 genetikov iz vse Slovenije in uglednih znanstvenikov iz tujine.

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:

UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska
fakulteta

Uroš Potočnik

ŽIG

Kraj in datum:

Maribor	14.3.2013
---------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/218

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

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

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

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

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

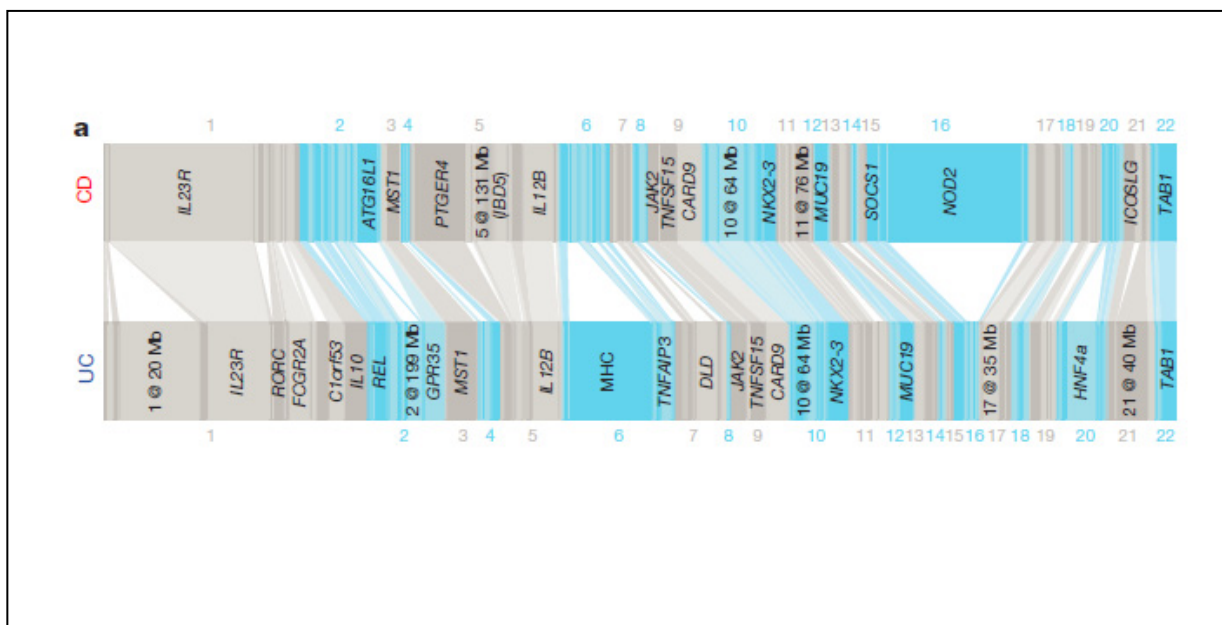
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

1A-0E-BB-FC-AC-B7-EA-6D-5D-78-92-47-B1-F0-6C-E3-D7-B3-F5-E9

MEDICINA

Področje: 3.01 – Mikrobiologija in imunologija

Dosežek 1: JOSTINS, Luke, MITROVIČ, Mitja, POTOČNIK, Uroš. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature (Lond.), 2012, vol. 491, no. 7422, str. 119-124, doi: 10.1038/nature11582. [COBISS.SI-ID 512230968], JCR (2011) =36.28, multidisciplinary sciences ; 1/56



Izvedli smo asociacijsko študijo v celotnem genomu pri skupno 75000 bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB) in kontrolami iz 18 različnih populacij in odkrili skupno 163 genov povezanih z boleznijo, od tega 71 novih genov. Ugotovljeno je bilo, da je od že omenjenih 163 identificiranih genov 110 takih, ki so povezani z obema podtipoma bolezni, 30 genov pa je povezanih samo s crohnovo boleznijo in 23 samo z ulceroznim kolitisom. Mnogi geni povezani s KVČB so povezani tudi z ostalimi kroničnimi imunskimi boleznimi, predvsem z ankilozirajočim spondilitisom in luskavico. Z bioinformatiko analizo molekularno-genetskih mrež vzporednega izražanja in razvrščanja genov v hierarhične skupine po funkcijski podobnosti je študija ugotovila, da je večina genov in bioloških poti, po katerih poteka patogeneza te bolezni, enakih tistim, ki jih celice uporabljajo za odziv na okužbo z mikrobi, kar nakazuje, da so na razvoj genetske nagnjenosti za kronično vnetno črevesno bolezen v preteklosti močno vplivale okužbe z mikrobi.