



## 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

<b>Šifra programa</b>	P3-0083
<b>Naslov programa</b>	Odnosi parazitskega obstajanja Host-parasite relationship
<b>Vodja programa</b>	10331 Tatjana Avšič-Županc
<b>Obseg raziskovalnih ur (vključno s povečanjem financiranja v letu 2014)</b>	61511
<b>Cenovni razred</b>	
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2014
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Programska skupina združuje veliko število raziskovalcev, ki raziskujejo številna področja mikrobiologije in imunologije. Različne raziskovalne sklope povezuje tema o proučevanju odnosov med povzročitelji bolezni in gostiteljem, načini prenosa, naravnimi življenjskimi krogi mikroorganizmov in dejavniki, ki vplivajo na nastanek in potek bolezni ter zdravljenje. Rezultate naših raziskav smo uspešno objavili v 285 izvirnih znanstvenih člankih, ki jih citira SCI. Uvedli smo preko 100 novih diagnostičnih metod, s katerimi smo odkrili nove genotipe patogenov, tipizirali izbruhe ali dokazali nove porajajoče se mikroorganizme. V bakteriološkem sklopu smo proučevali razširjenost in mehanizme odpornosti različnih bakterij na antibiotike, učinkovitost novih protimikrobnih spojin, virulentne dejavnike določenih bakterij in patogenezo okužb. Sprejeli smo smernice za preprečevanje širjenja okužb s po gramu negativnimi bacili z encimi karbapenemazami v slovenskih bolnišnicah, ter opisali prvi izbruh CA-MRSA v Sloveniji. S tipizacijo večkrat odpornih klonov *N. gonorrhoeae* smo ugotovili spremembo v razširjenosti različnih klonov, kar predstavlja temelj za spremembo nacionalne doktrine preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja gonoreje v Sloveniji. V imunološkem sklopu smo proučevali mehanizme s spodbujanjem imunskih celic, saj smo ugotovili, da je klinični potek okužbe kot tudi uspešnost antibiotičnega zdravljenja pogosto odvisna od imunskega odziva bolnika. Ugotovili smo, da imajo dendritične celice bolnikov z večkratnim neuspešnim antibiotičnim zdravljenjem okužbe s *H. pylori* spremenjen imunološki profil in okrnjeno zmožnost predstavljanja antigenov. V zadnjem času smo odkrili vse več dokazov, da je izmed dejavnikov tveganja za nastanek in razvoj pljučnih bolezni, kot je sarkoidoza, tudi izpostavljenost organskemu prahu, v katerem so prisotne mikrobne imunomodulatorne komponente, kot so bakterijski lipopolisaharid in komponente celične stene gliv. V virološkem sklopu smo na molekularno epidemiološkem nivoju opredelili virusne povzročitelje okužb dihal pri otrocih in uspešno tipizirali izbruh enterovirusa D68 v poletnih mesecih. Analizirali smo dejavnike vpletene v imunopatogenezo virusnih hemoragičnih mrzlic. Določili smo genomsko raznolikost slovenskih in svetovnih izolatov virusa HPV ter opredelili 10 novih človeških papilomavirusov in enega živalskega. Vzpostavili smo nacionalno zbirko izolatov. V sklopu zoonoz smo preučevali genetsko variabilnost zoonotičnih parazitov in virusov ter vpliv biotskih, abiotskih in antropogenih dejavnikov na incidenco posameznih zoonoz v Sloveniji. V skladu s pozivom Svetovne znanstvene organizacije smo se v odzvali tudi na izbruh virusa Ebola v Zahodni Afriki, kjer smo sodelovali pri mednarodni misiji v Gvineji, organizirali intervencijsko ekipo na domačih tleh in evalvirali diagnostične postopke za dokaz okužbe z virusom Ebola.

ANG

Research group brings together a large number of researchers who explore many areas of microbiology and immunology. Several areas of research all cover host-pathogen relationships, modes of transmission, the natural life cycles of microorganisms and factors influencing the onset and course of the disease and treatment. We have successfully published 285 original scientific papers cited by SCI and developed over 100 new diagnostic methods. In the field of bacteriology research focuses on the bacterial prevalence, studying bacterial mechanisms of resistance to antibiotics, the effectiveness of new antimicrobial compounds, bacterial virulence factors and pathogenesis. We have implemented a guidelines for prevention of nosocomial infections due to the increased number of carbapenemase producing gram-negative bacteria strains in Slovenian hospitals and reported the first outbreak of CA-MRSA in Slovenia. By typing several clones of multidrug-resistant *N. gonorrhoeae* we found a change in the prevalence of various clones, which forms the basis in the preparation of the national guidelines for prevention, diagnostics and treatment of gonorrhoea. In the field of immunology mechanisms of activation of immune cells are researched, because clinical course of the infection, as well as the effectiveness of antibiotic treatment often depends on the immune response of the patient. We have found that dendritic cells in patients with multiple unsuccessful antibiotic treatment of *H. pylori* infection altered immunological profile and affected the ability of antigen presentation. One of the risk factors for the occurrence and development of pulmonary diseases, such as sarcoidosis, could be the exposure to the organic dust, in which microbial immunomodulatory components, such as bacterial lipopolysaccharide and components of fungi cell wall are present. In the field of virology we have investigated molecular epidemiology of viral respiratory infections in children and successfully exposed the outbreak of enterovirus D68 in the summer months. We have analysed several factors involved in immunopathogenesis of viral haemorrhagic fevers. Using whole genome sequencing a genomic diversity of Slovenian and world-wide HPV virus isolates were explored. We have identified 10 new human and one animal papillomavirus genotypes. A national collection of bacterial, virus and parasite isolates was established. In the field of zoonoses the studies of genetic variability of zoonotic parasites and viruses were conducted and biotic, abiotic and anthropogenic factors affecting the incidence of individual zoonotic agents in Slovenia were investigated. In line with the call of the World Health Organization, we have responded to the outbreak of Ebola virus in West Africa, where we participated in the international mission in Guinea, organized the intervention team at the institute and evaluated the diagnostic procedures for detecting Ebola virus disease.

**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)<sup>2</sup>**

*SLO*

Programsko skupino sestavljajo različni štirje raziskovalni sklopi, ki pa se med seboj delno povezujejo in nadgrajujejo.

### SKLOP BAKTERIOLOGIJA

Zaradi vse večjega pojavljanja sevov po gramu negativnih bacilov z encimi karbapenemazami v bolnišnicah smo sprejeli smernice za preprečevanje širjenja okužb. Ugotovili smo protibakterijsko aktivnost novih sintetiziranih spojin, benzilidentiazolidinskih in benzilidenrodaminskih inhibitorjev MurD ligaze, proti *S. aureus* in *E. faecalis*. Slovenski sevi za meticilin občutljivih *S. aureus* so genetsko bolj heterogeni kot sevi MRSA. Med slednjimi je najpogostejši spa tip t041, kateremu pripadajo tudi izolati MRSA z zmanjšano občutljivostjo za glikopeptidne antibiotike (VISA/GISA) iz osrednje slovenske regije. Opisali smo prvi izbruh CA-MRSA v Sloveniji. Dokazali smo, da se med parodontopatogenimi bakterijami profili občutljivosti za antibiotike po zemljepisnih področjih značilno razlikujejo, občutljivost se slabša. Z genotipizacijo z repPCR in MLST smo prepoznali številne svetovno razširjene genotipe pnevmokokov. V študiji urosepse smo ugotovili, da so ključni virulenci dejavniki uropatogeni specifični protein ter adhezina papC in sfa/foc. Pri bakteriji *N. gonorrhoeae* smo ugotovili, da je bila prevalenca zmanjšane občutljivosti ali odpornosti proti ESC v Sloveniji med leti 2006-2012 visoka. V letu 2012 so nekateri kloni *N. gonorrhoeae* občutljivi za ESC in ciprofloksacin (G21, G1195 in G2992) nadomestili do tedaj prevladujoč večkratno odporni klon G1407. Ugotovili smo visoko *in vitro* učinkovitost protimikrobne učinkovine VT12-008911 proti izolatom *N. gonorrhoeae* z različnimi mehanizmi odpornosti in proti večkratno odpornim izolatom *N. gonorrhoeae*. Protimikrobna učinkovina VT12-008911 je *in vitro* bolj učinkovita kot fluorokinolon ciprofloksacin in druge protimikrobne učinkovine, ki so jih v preteklosti priporočali za zdravljenje gonoreje. Z namenom opredelitve genotipov spolno prenosljive bakterije *C. trachomatis* pri slovenskih bolnikih z uretritisom smo razvili novo metodo, ki temelji na pirosekvenciranju variabilnih delov gena *ompA* ter ugotovili, da v našem prostoru genotip E predstavlja 51% vseh okužb, sledijo pa mu genotip F z 21%. Vse izolate *M. pneumoniae* (702) smo pregledali za navzočnost točkovnih mutacij v genu 23S rRNA, ki so povezane z odpornostjo proti makrolidom in ugotovili, da se sevi z mutacijami pojavljajo sporadično (<1%). S tipizacijo zaporedij multiplih lokusov (MLST) in fenotipsko tipizacijo smo opredelili 34 kliničnih izolatov *L. pneumophila* in jih primerjali z 33 epidemiološko povezanimi okolijskimi izolati. Tako fenotipsko kot genotipsko smo ugotovili, da imamo v Sloveniji zelo raznoliko populacijo legionel (18 sekvenčnih tipov, 6 fenotipov) in pri tem celo odkrili nove alele in sekvence, ki do sedaj še niso bili opisani. **Raziskovalci bakteriološke skupine so rezultate raziskav objavili v 51 člankih, ki jih citira SCI.**

### SKLOP IMUNOLOGIJA

Klinični potek okužbe s *H. pylori*, kot tudi uspešnost antibiotičnega zdravljenja, sta odvisna od imunskega odziva bolnika. Različni izolati *H. pylori* različno vplivajo na dozorevanje dendritičnih celic (DC) in njihovo zmožnost predstavljanja antigenov. Ugotovili smo, da DC stimulirane s *H. pylori*, izolirane iz bolnikov z večkratnim neuspešnim antibiotičnim zdravljenjem, proizvajajo manj HLADR, CD86, TLR2 in vnetnega citokina IL-8. Razvili smo MLST za *H. pylori* kot orodje za potrjevanje pridobljene odpornosti sevov *H. pylori* proti klaritromicinu med eradikacijskim zdravljenjem. Za ločevanje mešanih okužb in okužbe s *H. pylori* s preobratom v odporni fenotip med eradikacijskim zdravljenjem smo izvedli MLST sevov *H. pylori* izoliranih iz bioptov želodca bolnikov pred in po zdravljenju. Potrdili smo pojav odpornosti med terapijo, saj smo pokazali da so imele občutljive in odporne kolonije populacij *H. pylori* od bolnikov pred/po antibiotični terapiji identične tipe zaporedij pridobljenih z MLST. Eden izmed dejavnikov tveganja za nastanek in razvoj pljučnih bolezni, kot je sarkoidoza, je tudi izpostavljenost organskemu prahu, v katerem so prisotne mikrobne imunomodulatorne komponente, kot so bakterijski lipopolisaharid in komponente celične stene gliv (KCSG). Ugotovili smo, da imajo bolniki s sarkoidozo po spodbujanju s KCSG močnejši *in vitro* naravni vnetni citokinski odziv mononuklearnih celic iz periferne krvi (PBMC), v primerjavi z zdravimi osebami. Prav tako smo pokazali, da KCSG vplivajo na sintezo IL-17 v aktiviranih PBMC, kar pomeni, da bi lahko glive vplivale na patološki Th17 odziv, ki verjetno poteka v sarkoidoznih pljučih. Pri sarkoidozi je stopnja granulomskega vnetja povezana s koncentracijo vnetnih citokinov v serumu bolnikov, kar pa ne velja za IL-10. Pokazali smo, da imajo sarkoidozni bolniki, ki živijo v plesnivem okolju, nižje koncentracije IL-10 v serumu. To pomeni, da bi lahko komponente iz celične stene gliv igrale vlogo pri nastanku sarkoidoznih granulomov preko zaviranja izločanja protivnetnega citokina IL-10. **Raziskovalci imunološke skupine so rezultate raziskav objavili v 52 člankih, ki jih citira SCI.**

## SKLOP VIROLOGIJA

Pri otrocih z akutnim bronhioolitom smo dokazali respiratorne viruse v 85,6% vzorcih in sicer je bil najpogostejši respiratorni sincicijski virus (48,4%), sledila so rinovirus, človeški bokavirus in adenovirus. Pri otrocih z vročinskimi krči smo respiratorne viruse dokazali pri 63,7%, najpogosteje adenoviruse (15,5%). Rezultati raziskave so dokazali, da je bokavirus pomemben patogen, predvsem za otroke med 1. in 2. letom starosti in lahko povzroča življenjsko ogrožajoče okužbe. Pri raziskovanju patogeneze krimsko-kongoške hemoragične mrzlice (KKHM) smo ugotovili, da virusno breme višje od  $10^8$  kopij RNA/ml kaže na življenjsko nevarno okužbo. Pri preučevanju antagonističnega delovanja KKHMV smo dokazali, da beljakovina N, seva Hoti, utiša izražanje IFN- $\beta$ . Pokazali smo, da virusne beljakovine nimajo antagonističnega vpliva na izražanje IFN- $\gamma$  in elementa ISRE. Pri raziskovanju patogeneze HMRS smo dokazali povišane koncentracije citokinov IL-10, TNF $\alpha$  in IFN $\gamma$ . Dokazali smo, da povišanje virusnega bremena vodi do povečanega izločanja IL-10. Pri bolnikih s HMRS smo dokazali višje virusno breme pri bolniki okuženih z DOBV. Pri bolnikih okuženih z DOBV, smo dokazali višjo frekvenco alelov HLA-B\*35 ter višjo encimsko aktivnost krvnih faktorjev (FXII, FXI in prekalikreina), pri čemer so bile najvišje vrednosti izmerjene prav pri bolnikih s smrtnim izidom. Povečana encimska aktivnost naj bi vplivala na povečano prepustnost žilnega endotelija in tako težjo klinično sliko. Z enoletnim monitoringom iztoka čistilne naprave smo ugotovili, da imajo le-te pomembno vlogo pri vnosu enteričnih virusov v površinske vode. Dinamika pojavljanja virusov je deloma sovpadala s kliničnimi podatki bolnikov po sezonah. V letu 2014 smo zaključili raziskavo molekularne epidemiologije rotavirusov, kjer smo ugotovili vpliv cepljenja na zmanjšanje obolevnosti in delež hospitalizacije zaradi rotavirusov ter velike spremembe v sestavi genotipov in spremembi genetske linije genotipa G1P[8]. V obdobju uvajanja cepiva se je zmanjšal delež genetske linije, ki je v cepivu, a se je pojavila druga genetska linija, kjer so zaznane spremembe na antigenskih mestih zunanjih kapsidnih proteinov. Opredelili smo 10 novih človeških papilomavirusov: HPV120, 125, 150, 151, 159, 174, 179, 184, 199 in 204, in en živalski papilomavirus: PsuPV1. Genotipi HPV125, 179 in 184 so etiološko povezani z nastankom kožnih bradavic, medtem ko je PsuPV1 povezan z nastankom papilomov ustne votline sibirskega hrčka. Opredelili smo genomsko raznolikost HPV-6 z 724 virusnih izolatih iz celega sveta, dokazali obstoj genetskih linij in pod linij HPV-6 ter njihovo povezavo z geografskim izvorom, spolom gostitelja in anatomskim mestom okužbe. Dokazali smo, da so Alfapapilomavirusi poglaviti povzročitelji tumorjev očesne veznice. Dokazali smo visoko prevalenco okužbe z Betapapilomavirusi v analnem kanalu moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, ki je odvisna od številnih dejavnikov tveganja. Z molekularno analizo izolatov HIV1 smo potrdili, da je večina bolnikov s HIV1 v Sloveniji okuženih z genotipom B. Prevalenca mutacij povezanih z odpornostjo HIV1 proti protiretrovirusnim zdravilom se je v primerjavi z obdobjem 2000-2004 povečala za 1%. **Raziskovalci virološke skupine so rezultate raziskav objavili v 112 člankih, ki jih citira SCI.**

## SKLOP ZOONOZE

Cisticerkoza je pogosto spregledana parazitarna zoonoza, ki je glavni vzrok pridobljene epilepsije. S pregledom serumskih vzorcev nevroloških bolnikov smo pri 2% bolnikov dokazali specifična protitelesa. Z raziskavo genetske pestrosti praživali *C. parvum* pri ljudeh in govedu, smo ugotovili, da govedo predstavlja pomemben vir okužbe ljudi. Kot prvi smo pri človeku opisali okužbo s podtipov III, ki je bil pred tem opisana le pri govedu. Potrdili smo obstoj antropofilnih kriptosporidijev ter s tem pokazali, da k široki genetski pestrosti parazita prispevajo tudi ljudje sami. Z multilokusno genotipizacijo izolotov *T. gondii*, smo ugotovili, da so v Sloveniji, najpogostejše okužbe z genotipom II. Z obsežno ekološko študijo vektorsko prenesenih patogenov smo ugotovili, da je povprečna stopnja okužbe klopotov s KMEV okrog 0,3% in z bakterijo *A. phagocytophilum* do 1,2 %. Potrdili smo, da prekuženost in številčnost klopotov in malih sesalcev ter gostota jelenjadi nakazuje na stopnjo tveganja za okužbo z KMEV pri ljudeh. Izdelali smo prvi napovedni zemljevid za endemska območja KME ter prepoznali 7 filogenetskih skupin virusa, ki nakazujejo na možnost večkratnega neodvisnega vnosa virusa v Slovenijo. V filogenetski raziskavi bakterije *A. phagocytophilum* smo ugotovili, da v Sloveniji soobstaja več epizootskih krogov, ki se le redko križajo. Kljub temu, da smo med divjimi živalmi dokazali številne genetske različice bakterije, pa smo dokazali pri ljudeh le eno genetsko različico, ki smo jo odkrili tudi v divjem prašiču. V Sloveniji HMRS povzročajo DOBV, PUUV in Dobrava-Kurkino, v naravi pa krožita tudi nepatogena hantavirusa Tula in Seewis. Dokazali smo tudi 3 genetske linije DOBV in PUUV, pri čemer so območja razširjenosti posameznih linij virusov zemljepisno ločena, z manjšim prepletanjem na mejnih območjih. S študijo molekularne epidemiologije virusa KKHV na Kosovu smo zajeli 59% vseh potrjenih primerov bolezni v zadnjih 22 letih. Dokazali smo 5 genotipskih različic in potrdili razlike v virusnih različicah v različnih endemičnih letih. Pri pregledu 1105 serumskih vzorcev zdravih ljudi iz Kosova smo ugotovili, da ima 4% ljudi specifična protitelesa proti KKHV. Specifična protitelesa smo dokazali tudi pri kravah, ovcah in kozah, ne pa pri kokoših.

**Raziskovalci skupine zoonoze so rezultate raziskav objavili v 70 člankih, ki jih citira SCI.**

## DOPOLNITEV PROGRAMA DELA V LETU 2014

V okviru povečanja raziskovalnih ur v letu 2014 smo se odzvali predvsem na dva dogodka, ki sta zaznamovala cel svet. V skladu s pozivom Svetovne znanstvene organizacije, da naj se evropske države pripravijo na možnost vnosa virusa Ebola v Evropo, smo organizirali intervencijsko ekipo, ki je razvila diagnostični postopek za dokaz EBOV. Evalvirali smo tri različne komercialne diagnostične komplete in vpeljali tudi lastno molekularno metodo dokaz okužbe z EBOV. V poletnih mesecih smo tudi v Sloveniji odkrili večje število otrok z okužbami dihal, zato smo se odločili za tipizacijo respiratornih povzročiteljev. Dokazali smo, da so bili enterovirusi odgovorni za kar 19,6% respiratornih težav pri otrocih. Za tipizacijo smo vpeljali molekularne metode na treh različnih delih virusnega genoma ter pri 32,6% dokazali genotip EV D68. Ugotovili smo, da so otroci okuženi z EV D68 ob hospitalizaciji dlje časa in pogosteje potrebovali zdravljenje s kisikom, prav tako so bili pogosteje zdravljeni z bronhodilatatorji in steroidi.

## **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

SLO

V 6-letnem programskem obdobju smo na posamičnih sklopih uresničili cilje, ki smo si jih zastavili v prijavi programa leta 2008. Rezultate naših raziskav smo uspešno objavili v 285 izvirnih znanstvenih člankih, ki jih citira SCI. Uvedli smo metode identifikacije redkih bakterijskih povzročiteljev sepse in endokarditisa v kulturi s PCR in sekveniranjem. Sprejeli smo smernice za preprečevanje širjenja okužb bacilov s karbapenemazami. Ugotovili smo protibakterijsko aktivnost novih sintetiziranih spojin proti *S. aureus* in *E. faecalis*. Opisali smo prvi izbruh CA-MRSA v Sloveniji. Ugotovili smo visoko *in vitro* učinkovitost protimikrobne učinkovine VT12-008911 proti večkratno odpornim izolatom *N. gonorrhoeae*. Ugotovili smo da dendritične celice stimulirane s *H. pylori* manj HLADR, CD86, TLR2 in vnetnega citokina IL-8. Opredelili smo vpliv komponente celične stene gliv na izražanje mRNA receptorjev dektina-1, TLR2, TLR4, manoznega receptorja in NLRP3 v PBMC bolnikov s sarkoidozo in zdravih oseb. Ugotovili smo, da bi lahko bile glive vpletene v imunopatogenezo sarkoidoze pri določenih bolnikih. Pri otrocih z akutnim bronhiolitisom smo dokazali respiratorne viruse v 85,6% vzorcih, pri otrocih z vročinskimi krči pa v 63,7%. Zaradi povečanega števila otrok z okužbami dihal v poletnih mesecih, smo tipizirali povzročitelje in ugotovili, da so za 19,6% okužb odgovorni enterovirusi. V patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic smo potrdili hipotezo, da genetske značilnosti in imunski odziv posameznika igrata veliko vlogo pri poteku bolezni. Z genotipizacijo rotavirusov smo ugotovili vpliv cepljenja na pojav in razširjenost genotipov. Ugotovili smo tudi, da je iztok čistilne naprave pomemben vir pri vnosu enteričnih virusov v površinske vode. Opredelili smo 10 novih človeških papilomavirusov in en živalski papilomavirus ter analizirali genomsko raznolikost HPV-6 z 724 virusnim izolati iz celega sveta. Dokazali smo obstoj več genskih linij HPV-6 ter njihovo povezavo z zemljepisnim izvorom, spolom gostitelja in anatomskim mestom okužbe. V sklopu raziskav genetske variabilnosti zoonotskih parazitov smo uvedli sodobne molekularne metode za dokaz malarije, giardioze in kriptosporidioze. Z obsežno ekološko študijo smo potrdili vpliv dinamike in prekuženosti klopov, malih sesalcev in jelenjadi na incidenco KME. Ugotovili smo, da je povprečna stopnja okužbe klopov z bakterijo *A. phagocytophilum* do 1,2 % in da se genetska različica bakterije, ki povzroča okužbe pri ljudeh, v naravi ohranja v divjih prašičih. Nadalje smo natančno opredelili genetske različice parazita *T. gondii*, virusa KKHM na Kosovu, virusa KME v Sloveniji in hantavirusov. Ugotovili smo, da v Sloveniji kroži 5 hantavirusov, od tega 3 povzročajo hemoragično mrzlico z renalnim sindromom.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v letu 2014<sup>4</sup>

SLO

Sprememb v načrtu raziskovalnega programa zaradi povečanja ali zmanjševanja programske skupine ni bilo.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

Znanstveni dosežek	
1.	COBISS ID 30736857 Vir: COBISS.SI
Naslov	<p><i>SLO</i> Helicobacter pylori, ki so občutljivi ali odporni proti antibiotični terapiji se med seboj razlikujejo v zmožnosti zorenja in aktivacije dendritskih celic.</p> <p><i>ANG</i> Helicobacter pylori susceptible/resistant to antibiotic eradication therapy differ in the maturation and activation of dendritic cells</p>



Opis	SLO	Imunski odziv na bakterijo <i>Helicobacter pylori</i> pomembno določa izid okužbe in tudi uspešnost antibiotičnega zdravljenja. Z raziskavo smo ugotavljali razliko med vplivom izolatov <i>H. pylori</i> na dozorevanje dendritičnih celic (DC) in njihovo zmožnost predstavitve antigenov, da bi pojasnili razlike v uspešnosti antibiotičnega zdravljenja pri bolnikih s <i>H. pylori</i> . Zrelost DC smo ocenili z izražanjem molekul MHCII, Toll-like receptorjev, kostimulatornih molekul ter proizvodnjo vnetnih citokinov. Ugotovili smo, da DC stimulirane s sevi <i>H. pylori</i> , izoliranimi iz bolnikov z večkratnim neuspešnim antibiotičnim zdravljenjem, proizvajajo manj HLADR, CD86, TLR2, in vnetnega citokina IL8 ter več regulatornega citokina IL10, v primerjavi s sevi <i>H. pylori</i> izoliranimi iz bolnikov z uspešnim zdravljenjem. Razlike v proizvodnji IL8 med skupinama so odvisne od lipopolisaharida. Ugotovili smo tudi, da inhibitor katepsina X Mab 2F12 zmanjša izločanje IL6, pri tem, da je njegovo izločanje posebej znižano v skupini bolnikov s ponavljajočim neuspešnim antibiotičnim zdravljenjem. S povečanjem zmožnosti antigenskega predstavljanja DC bi lahko pripomogli k večji uspešnosti antibiotičnega zdravljenja.	
	ANG	Background The natural course of <i>Helicobacter pylori</i> infection, as well as the success of antibiotic eradication is determined by the immune response to bacteria. The aim of the study is to investigate how different <i>Helicobacter pylori</i> isolates influence the dendritic cells maturation and antigen-presenting function in order to elucidate the differences between <i>Helicobacter pylori</i> strains, isolated from the patients with successful antibiotic eradication therapy or repeated eradication failure. Materials and Methods Dendritic cells maturation and antigen presentation were monitored by flow cytometry analysis of the major histocompatibility complex class II (MHC-II), Toll-like receptor (TLR) and costimulatory molecules expression, and by determining cytokine secretion. Results Dendritic cells stimulated with <i>Helicobacter pylori</i> isolated from patients with repeated antibiotic eradication failure expressed less human leukocyte antigen (HLA-DR), CD86, TLR-2, and interleukin-8 (IL-8) compared to <i>Helicobacter pylori</i> strains susceptible to antibiotic therapy; the latter expressed lower production of IL-10. Polymyxin B inhibition of lipopolysaccharide reduces IL-8 secretion in the group of <i>Helicobacter pylori</i> strains susceptible to antibiotic therapy. The differences in IL-8 secretion between both groups are lipopolysaccharide dependent, while the differences in secretion of IL-10 remain unchanged after lipopolysaccharide inhibition. Inhibitor of cathepsin X Mab 2F12 reduced the secretion of IL-6, and the secretion was significantly lower in the group of <i>Helicobacter pylori</i> strains isolated from patients with repeated antibiotic eradication failure. Conclusion <i>Helicobacter pylori</i> strains, susceptible/resistant to antibiotic eradication therapy, differ in their capability to induce DCs maturation and antigen-presenting function.	
	Objavljeno v	Blackwell Science; <i>Helicobacter</i> ; 2013; Vol. 18, iss. 6; str. 444-453; Impact Factor: 2.993; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.334; WoS: KI, QU; Avtorji / Authors: Kopitar Andreja Nataša, Skvarč Miha, Tepeš Bojan, Kos Janko, Ihan Alojz	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	31837401	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Visoka in vitro aktivnost nove protimikrobne učinkovine z dvojnimi inhibirnim delovanjem ATPazne aktivnosti GyrB in ParE (VT12-008911) proti izolatom <i>Neisseria gonorrhoeae</i> z različnimi mehanizmi odpornosti in večkratno odpornostjo.	
	ANG	High in vitro activity of a novel dual bacterial topoisomerase inhibitor of the ATPase activities of GyrB and ParE (VT12-008911) against <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates with various high-level antimicrobial resistance	

		and multidrug resistance
Opis	SLO	Bakterija <i>Neisseria gonorrhoeae</i> je v zadnjem obdobju razvila odpornost proti vsem zdravilom, ki jih uporabljamo za zdravljenje gonoreje. Nove protimikrobne učinkovine so nujne za preprečitev širjenja gonoreje. V raziskavi smo ugotavljali in vitro učinkovitost protimikrobne učinkovine VT12-008911 proti izolatom <i>N. gonorrhoeae</i> z različnimi mehanizmi odpornosti in proti večkratno odpornim izolatom <i>N. gonorrhoeae</i> . Protimikrobna učinkovina VT12-008911 je in vitro bolj učinkovita kot fluorokinolon ciprofloksacin in druge protimikrobne učinkovine, ki so jih v preteklosti priporočali za zdravljenje gonoreje. Rezultati testiranja nakazujejo, da je protimikrobna učinkovina VT12-008911 obetaven kandidat za zdravljenje gonoreje v prihodnosti. Za dokončno potrditev te domneve je potrebno narediti dodatne predklinične in klinične raziskave.
	ANG	Objectives Clinical resistance to the currently recommended extended-spectrum cephalosporins (ESCs), the last remaining options for empirical antimicrobial monotherapy of gonorrhoea globally, has been reported. New antimicrobials are essential to avoid the emergence of untreatable gonorrhoea. We have investigated the in vitro activity of a novel dual bacterial topoisomerase inhibitor of the ATPase activities of GyrB and ParE (Vertex aminobenzimidazole VT12-008911), compared with antimicrobials currently or previously recommended for gonorrhoea treatment. Methods MICs were determined using agar dilution (VT12-008911) or Etest (seven antimicrobials) for international reference strains (n=28) and clinical <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates (n=220). The latter included three extensively drug-resistant isolates with high-level ceftriaxone resistance, additional isolates with clinical ESC resistance and a high number of isolates with ciprofloxacin resistance and multidrug resistance. Results The MIC <sub>50</sub> , MIC <sub>90</sub> and MIC range of VT12-008911 were 0.064, 0.125 and <0.002-0.25 mg/L, respectively. One-hundred and seventy (69%) isolates were ciprofloxacin resistant; however, only 54 of those isolates had a VT12-008911 MIC >0.064 mg/L (47 and 7 with MIC=0.125 mg/L and MIC=0.25 mg/L, respectively). The in vitro activity of VT12-008911 was superior to that of ciprofloxacin and all additional antimicrobials investigated. Time-kill curve analysis showed that VT12-008911 exhibited potent time-dependent bactericidal activity, at or very close to the MIC, against <i>N. gonorrhoeae</i> . Conclusions In vitro results suggest that VT12-008911 might be an effective treatment option for gonorrhoea. However, it will be important to detail the pharmacokinetics/pharmacodynamics, toxicity, selection and mechanisms of VT12-008911 resistance in <i>N. gonorrhoeae</i> and, finally, to perform well-designed in vivo randomized clinical trials.
Objavljeno v		Academic Press; Journal of antimicrobial chemotherapy; 2014; Vol. 69, no. 7; str. 1866-1872; Impact Factor: 5.439; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.722; A': 1; WoS: NN, QU, TU; Avtorji / Authors: Jeverica Samo, Golparian Daniel, Hanzelka Brian, Fowlie Andrew J., Matičič Mojca, Unemo Magnus
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	28776665 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Karakterizacija novega kožnega človeškega papilomavirusa HPV-125
		ANG Characterization of a novel cutaneous human papillomavirus genotype HPV-125
		V raziskavi smo molekularno opredelili nov človeški papilomavirus, HPV-125, ki smo ga osamili iz kožne bradavice zdravega 19-letnega moškega. Virusni genom je dolg 7809 bp in vsebuje 46,4% delež GC nukleotidov. Organizacijo genoma HPV125 je značilna za viruse iz rodu Alfapapilomavirus in vsebuje gene, ki kodirajo pet zgodnjih uravnalnih

Opis	SLO	beljakovin (E6, E7, E1, E2 in E4) in dve pozni kapsidi beljakovini (L1 in L2). Genom vsebuje tudi dve nekodirajoči območji, ki se nahajata med genoma L1 in E6 oz. E2 in L2. HPV125 filogenetsko uvrščamo v rod Alfapapilomavirus, natančneje v vrsto 2; najbolj je soroden genotipoma HPV3 in HPV28. Da bi določili tkivni tropizem in klinični pomen HPV125, smo razvili HPV125 tipsko-značilen kvantitativni PCR v realnem času. S testiranjem reprezentativne zbirke sluzničnih in kožnih benignih in malignih novotvorb povezanih s HPV in lasnih mešičkov (skupaj 601 vzorcev), smo pokazali, da je HPV125 relativno redek HPV-genotip, ki ima kožni tropizem in je etiološko povezan s posameznimi primeri navadnih kožnih bradavic.	
	ANG	The DNA genome of a novel HPV genotype, HPV-125, isolated from a hand wart of an immuno-competent 19-year old male was fully cloned, sequenced and characterized. The full genome of HPV-125 is 7,809-bp in length with a GC content of 46.4%. By comparing the nucleotide sequence of the complete L1 gene, HPV-125 is phylogenetically placed within cutaneotrophic species 2 of Alphapapillomaviruses, and is most closely related to HPV-3 and HPV-28. HPV-125 has a typical genomic organization of Alphapapillomaviruses and contains genes coding for five early proteins, E6, E7, E1, E2 and E4 and two late capsid proteins, L1 and L2. The genome contains two non-coding regions: the first located between the L1 and E6 genes (nucleotide positions 7,137-7,809, length 673-bp) and the second between genes E2 and L2 (nucleotide positions 3,757-4,216, length 460-bp). The E6 protein of HPV-125 contains two regular zinc-binding domains at amino acid positions 29 and 102, whereas the E7 protein exhibits one such domain at position 50. HPV-125 lacks the regular pRb-binding core sequence within its E7 protein. In order to assess the tissue predilection and clinical significance of HPV-125, a quantitative type-specific real-time PCR was developed. The 95% limit-of-detection of the assay was 2.5 copies per reaction (range 1.7-5.7) and the intra- and inter-assay coefficients of variation were 0.47 and 2.00 for 100 copies per reaction, and 1.15 and 2.15 for 10 copies per reaction, respectively. Testing of a representative collection of HPV-associated mucosal and cutaneous benign and malignant neoplasms and hair follicles (a total of 601 samples) showed that HPV-125 is a relatively rare HPV genotype, with cutaneous tropism etiologically linked with sporadic cases of common warts.	
	Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2011; Vol. 6, no. 7; str. e22414; Impact Factor: 4.092; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A <sup>1</sup> : 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Kovanda Anja, Kocjan Boštjan, Potočnik Marko, Poljak Mario	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
4.	COBISS ID	27118553	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Prepletajoči se vplivi imunskih mehanizmov in virusnega bremena na patogenezo Krimsko Kongoške hemoragične mrzlice.	
	ANG	Interacting roles of immune mechanisms and viral load in the pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever	
Opis	SLO	V raziskavi, v katero smo vključili 46 bolnikov s krimsko-kongoško hemoragično mrzlico, ki so bili med leti 2001 in 2007 zdravljeni na Kosovu, smo potrdili značilno povezavo med višjimi koncentracijami virusnega bremena in težjim potekom okužbe. Ugotovili smo, da koncentracije virusnega bremena 10E8 kopij RNA/ml vzorca in višje kažejo na življenjsko nevarno okužbo. Dokazali smo, da so višje koncentracije citokinov IL-10, INF- $\gamma$ in TNF- $\alpha$ povezane s težjim potekom bolezni, ter, da so koncentracije omenjenih citokinov sorazmerne s koncentracijami virusnega bremena.	
		Until now, the pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever	

		<p>(CCHF) has not been well described. However, it has been hypothesized that it could be a result of the direct injury of virus-infected tissues in combination with the indirect effects of host immune responses, including cytokines. To shed more light on the role of viral load and cytokines, differential influences of CCHF virus (CCHFV) RNA load, antibody response, and cytokine production on severity and outcome of the disease were studied in sera of 46 patients with confirmed acute CCHF from Kosovo. In this study, viral load proved to be strongly related to the severity and outcome of the disease, with higher viral loads detected in patients with fatal outcomes than in surviving patients. Also, patients with fatal outcome had on average a weaker antibody response, if one was present at all. High levels of interleukin-10 (IL-10), gamma interferon (IFN-gamma), and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) were associated with poor outcome, since detected concentrations were highest in patients with fatal outcome and lowest in patients with moderate disease course. Additionally, a positive linear dependence between viral load and these cytokines was observed. Interestingly, reduced levels of IL-12 were detected in all CCHF patients. Our study favors the hypothesis that CCHF could be a result of a delayed and downregulated immune response caused by IL-10, which leads to an increased replication and spread of CCHFV throughout the body. This consequently triggers increased production of IFN-gamma and TNF-alpha, cytokines mediating vascular dysfunction, disseminated intravascular coagulation, organ failure, and shock.</p>	
	ANG		
Objavljeno v		American Society for Microbiology; Clinical and vaccine immunology; 2010; Letn. 17, št. 7; str. 1086-1093; Impact Factor: 2.471; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.177; WoS: NI, NN, QU; Avtorji / Authors: Saksida Ana, Duh Darja, Wraber-Herzog Branka, Dedushaj Iusuf, Ahmeti Salih, Avšič-Županc Tatjana	
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	31054553	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Filogeografska razporeditev patogenih in nepatogenih hantavirusov v Sloveniji.
		ANG	Phylogeographic diversity of pathogenic and non-pathogenic hantaviruses in Slovenia
	Opis	SLO	<p>Slovenija je zemljepisno zelo raznolika država z mnogo različnimi habitati ter geološkimi in podnebnimi razlikami na relativno majhnem področju. Zaradi kompleksnega okolja ni presenetljivo, da je mnogo malih sesalcev naravni rezervoar za različne hantaviruse: <i>A. flavicollis</i> (virus Dobrava), <i>A. agrarius</i> (virus Dobrava-Kurkino), <i>M. glareolus</i> (virus Puumala), <i>S. areanus</i> (virus Seewis), <i>M. agrestis</i>, <i>M. arvalis</i> and <i>M. subterraneus</i> (virus Tula). Trije od naštetih virusov, Dobrava, Dobrava-Kurkino in Puumala, povzročajo pri ljudeh hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, ki pa lahko poteka z različno težkimi znaki. Zaradi sprememb v epidemiologiji HMRS smo naredili natančna študija filogenetske raznolikosti in molekularne epidemiologije patogenih in nepatogenih hantavirusov v Sloveniji. V študiji je bilo zbrano največje število kliničnih in živalskih vzorcev hantavirusov, ki smo jih natančno opredelili s sekveniranjem vseh treh virusnih segmentov. Ugotovili smo več genetskih linij virusov, pri tem, da smo potrdili z večjo genetsko raznolikostjo pri nepatogenih hantavirusih. Za patogene hantaviruse smo dokazali značilno zemljepisno združevanje v posamezne skupine, ki smo jih ugotovili tako v kliničnih kot tudi živalskih vzorcih. S študijo smo dokazali več zemljepisnih in ekoloških faktorjev, ki lahko vplivajo na nastanek endemičnih področij.</p>
			Slovenia is a very diverse country from a natural geography point of view, with many different habitats within a relatively small area, in addition to major geological and climatic differences. It is therefore not

	ANG	surprising that several small mammal species have been confirmed to harbour hantaviruses: <i>A. flavicollis</i> (Dobrava virus), <i>A. agrarius</i> (Dobrava virus Kurkino), <i>M. glareolus</i> (Puumala virus), <i>S. areanus</i> (Seewis virus), <i>M. agrestis</i> , <i>M. arvalis</i> and <i>M. subterraneus</i> (Tula virus). Three of the viruses, namely the Dobrava, Dobrava Kurkino and Puumala viruses, cause disease in humans, with significant differences in the severity of symptoms. Due to changes in haemorrhagic fever with renal syndrome cases (HFRS) epidemiology, a detailed study on phylogenetic diversity and molecular epidemiology of pathogenic and non-pathogenic hantaviruses circulating in ecologically diverse endemic regions was performed. The study presents one of the largest collections of hantavirus L, M and S sequences obtained from hosts and patients within a single country. Several genetic lineages were determined for each hantavirus species, with higher diversity among non-pathogenic compared to pathogenic viruses. For pathogenic hantaviruses, a significant geographic clustering of human- and rodent-derived sequences was confirmed. Several geographic and ecological factors were recognized as influencing and limiting the formation of endemic areas.
Objavljeno v		MDPI; Viruses; 2013; Vol. 5; str. 3071-3087; Impact Factor: 3.279; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.341; WoS: ZE; Avtorji / Authors: Korva Miša, Knap Nataša, Resman Rus Katarina, Fajs Luka, Grubelnik Gašper, Bremec Matejka, Knapič Tea, Trilar Tomi, Avšič-Županc Tatjana
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	26595801 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Okužbe osrednjega živčevja ANG Infections of the central nervous system
	Opis	SLO Zbornik predavanj vsakoletnega dvodnevne strokovnega srečanja slovenskih mikrobiologov in imunologov, ki ga organizirata Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva in Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Na srečanju, ki je tokrat potekalo na temo »Okužbe osrednjega živčevja«, so sodelovali vodilni slovenski strokovnjaki mikrobiologi, infektologi in nevrologi. ANG Lecture book of annual two-day meeting of Slovenian microbiologists and immunologists organized by Slovenian Society for Clinical Microbiology and Hospital Infections, Slovenian Medical Association, and Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana. The topic of this year's meeting was »Infections of the central nervous system«. Lectures were presented by leading microbiology, infectious disease and neurology specialists from Slovenia.
	Šifra	C.07 Drugo uredništvo
	Objavljeno v	Medicinski razgledi; 2009; 109 str.; Avtorji / Authors: Avšič-Županc Tatjana, Jereb Matjaž, Koren Srečko, Müller-Premru Manica, Petrovec Miroslav, Švent-Kučina Nataša
	Tipologija	2.32 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na domači konferenci
2.	COBISS ID	249869056 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Imunološki priročnik

		ANG	Immunology manual
	Opis	SLO	Učbenik Imunologija – priročnik za vaje je namenjen študentom, ki poslušajo imunologijo na dodiplomskem študiju. Vaje v učbeniku prikazujejo osnovne postopke, ki se uporabljajo pri vsakodnevnem diagnostičnem ter raziskovalnem delu v imunološkem laboratoriju. Vsebina je razdeljena tako, da posamezne celote ustrezajo študijskim poglavjem. V priročniku uvajamo novost, to je, da določene teme obravnavamo problemsko.
		ANG	Immunology handbook - laboratory manual is designed for undergraduate students attending the Immunology course. Exercises in the manual represent basic procedures that are used in daily routine diagnostics and in research work in an immunology laboratory. Content is divided into chapters which correlate with the study material in the textbook. The novelty of the manual is that some themes are addressed as problem based studies.
	Šifra	B.06	Drugo
	Objavljeno v		Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2010; 194 str.; Avtorji / Authors: Kotnik Vladimir, Čurin-Šerbec Vladka, Pretnar-Hartman Katrina, Ihan Alojz, Jeras Matjaž, Kopitar Andreja Nataša, Malovrh Tadej, Simčič Saša, Stopinšek Sanja, Skvarc Miha, Vidan-Jeras Blanka, Wraber-Herzog Branka, Kotnik Vladimir
	Tipologija	2.03	Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
3.	COBISS ID	264146176	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Preprečevanje okužb v zobozdravstvu
		ANG	Prevention of infection in dentistry
	Opis	SLO	Manica Müller Premru je napisala slovenski učbenik Preprečevanje okužb v zobozdravstvu. Učbenik je namenjen študentom dentalne medicine in zobozdravnikom ter drugim zobozdravstvenim delavcem v zobozdravstvenih ordinacijah. Publikacija poučuje zdravstvene delavce o prenosu in preprečevanju okužb z bolnika na bolnika ali z zdravstvenega delavca na bolnika oz. obratno.
		ANG	Manica Premru Müller wrote a Slovenian textbook Infection prevention in dentistry. The textbook is intended for students of dentistry, dentists and other dental professionals. The publication educates health professionals about the transmission and prevention of infections from patient to patient, or between healthcare professionals and patients.
	Šifra	B.06	Drugo
	Objavljeno v		Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2012; 68 str.; Avtorji / Authors: Müller-Premru Manica
	Tipologija	2.03	Univerzitetni, visokošolski ali višješolski učbenik z recenzijo
4.	COBISS ID	31204057	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Obsežen nadzor na okužbami s HPV in podobnimi boleznimi v Srednji in Vzhodni Evropi in Osrednji Aziji.
		ANG	Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases
	Opis	SLO	Dr. Poljak je bil urednik mednarodne monografije »Comprehensive control of HPV infections and related diseases in the Central and Eastern Europe and Central Asia Region«, ki je izšla kot dodatek revije Vaccine. Gre za prvo monografijo, ki predstavlja podatke o pojavnosti s HPV povezanih tumorjev, pregled postopkov presejanja raka materničnega vratu in stanje cepljenja proti HPV v 28 evropskih državah. Dr. Poljak je

		tudi prvi avtor Smernic za preprečevanje raka materničnega vratu v centralni/vzhodni Evropi in centralni Aziji.
	ANG	<p>Infection with human papillomavirus (HPV) is recognized as one of the major causes of infection-related cancer worldwide, as well as the causal factor in other diseases. Strong evidence for a causal etiology with HPV has been stated by the International Agency for Research on Cancer for cancers of the cervix uteri, penis, vulva, vagina, anus and oropharynx (including base of the tongue and tonsils). Of the estimated 12.7 million new cancers occurring in 2008 worldwide, 4.8% were attributable to HPV infection, with substantially higher incidence and mortality rates seen in developing versus developed countries. In recent years, we have gained tremendous knowledge about HPVs and their interactions with host cells, tissues and the immune system; have validated and implemented strategies for safe and efficacious prophylactic vaccination against HPV infections; have developed increasingly sensitive and specific molecular diagnostic tools for HPV detection for use in cervical cancer screening; and have substantially increased global awareness of HPV and its many associated diseases in women, men, and children. While these achievements exemplify the success of biomedical research in generating important public health interventions, they also generate new and daunting challenges: costs of HPV prevention and medical care, the implementation of what is technically possible, socio-political resistance to prevention opportunities, and the very wide ranges of national economic capabilities and health care systems. Gains and challenges faced in the quest for comprehensive control of HPV infection and HPV-related cancers and other disease are summarized in this review. The information presented may be viewed in terms of a reframed paradigm of prevention of cervical cancer and other HPV-related diseases that will include strategic combinations of at least four major components: 1) routine introduction of HPV vaccines to women in all countries, 2) extension and simplification of existing screening programs using HPV-based technology, 3) extension of adapted screening programs to developing populations, and 4) consideration of the broader spectrum of cancers and other diseases preventable by HPV vaccination in women, as well as in men. Despite the huge advances already achieved, there must be ongoing efforts including international advocacy to achieve widespread%optimally universal%implementation of HPV prevention strategies in both developed and developing countries. This article summarizes information from the chapters presented in a special ICO Monograph %Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases% Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012. Additional details on each subtopic and full information regarding the supporting literature references may be found in the original chapters.</p>
	Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
	Objavljeno v	Butterworth Scientific; Vaccine; 2013; Vol. 31, suppl. 7; str. H1-H31; Impact Factor: 3.485; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.096; WoS: NI, QA; Avtorji / Authors: Bosch Francesc Xavier, Poljak Mario, Kocjan Boštjan
	Tipologija	1.02 Pregledni znanstveni članek
5.	COBISS ID	275339264 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<p>SLO Skrbi in uganke, ki jih sproža prebujeni virus ebola: epidemija hemoragične mrzlice.</p> <p>ANG Concerns and puzzles raised by the awakened Ebola virus: an epidemic of hemorrhagic fever virus.</p>
		Prof. dr. Tatjana Avšič Županc je na področju virologije priznana znanstvenica in strokovnjakinja doma in v tujini. Glavna področja

Opis	SLO	njenega strokovnega in znanstvenega delovanja predstavljajo patogeni mikroorganizmi, ki jih prenašajo različni vektorji in jih preučuje z vidika ekoloških, bioloških in genetskih dejavnikov vpliva v naravnem okolju in v gostiteljih. Eno izmed pomembnih raziskovalnih področij prof. dr. Tatjane Avšič Županc so tudi virusne hemoragične mrzlice med katere sodi tudi virus Ebola. V intervjuju za časopis Delo je prof. dr. Tatjana Avšič Županc predstavila virus Ebola in posebnosti trenutnega izbruha virusa v Zahodni Afriki ter mednarodno delovanje intervencijske ekipe Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, ki jo vodi.
	ANG	Prof. dr. Tatjana Avšič Županc is a recognized scientist and an expert in the field of virology at home and abroad. Her main fields of professional interests are vector transmitted pathogens, in terms of ecological, biological and genetic factors affect the natural environment and the hosts, and viral haemorrhagic fevers which include also Ebola virus. In an interview for the newspaper Delo prof. dr. Tatjana Avšič Županc has presented Ebola virus and peculiarities of the current outbreak in West Africa. She is also the leader of the intervention team at the Institute of Microbiology and Immunology, which was also involved in international mission in Guinea in 2014.
Šifra	F.35	Drugo
Objavljeno v	Delo, ISSN 0350-7521, 7. avg. 2014, leto 56, št. 182, str. 15, ilustr.	
Tipologija	1.05	Poljudni članek

## 8. Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>7</sup>

V 6 letnem obdobju smo uvedli 103 nove, sodobne diagnostične metode za dokaz povzročiteljev bolezni, bolj specifično in občutljivo dokazovanje mikroorganizmov in njihovih virulenčnih dejavnikov ter tudi metode za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in razvoj antibiotične rezistence. V letu 2014 smo prejeli tudi dve prestižni nagradi in sicer je prof. dr. Miroslav Petrovec dobil Lavričevu priznanje za najboljšega visokošolskega učitelja na UL-MF ter prof. dr. Tatjana Avšič Županc prvič podeljeno priznanje Andreja Otona Župančiča za najboljšega raziskovalca na UL-MF. Poleg načrtovanega raziskovalnega dela se programska skupina odziva tudi na nepričakovane izbruhe novih patogenov, zato smo v okviru evropskega projekta EMLab (Evropski mobilni laboratorij) in poziva Svetovne zdravstvene organizacije sodelovali v mednarodni misiji v Gvineji (asis. dr. Miša Korva), na žarišču izbruha ebolavirusne bolezni. Ob tem smo pridobili neprecenljive izkušnje in številne dragocene vzorce, ki jih bomo lahko uporabili v raziskavah v prihodnjem raziskovalnem obdobju.

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Rezultati naših raziskav prinašajo pomembna nova spoznanja za boljše razumevanje biologije, ekologije, epidemiologije in patogeneze povzročiteljev nalezljivih bolezni. Ti podatki so v izjemno pomoč službam javnega zdravja, ki skrbijo za preprečevanje in nadzor nad širjenjem nalezljivih bolezni, hkrati pa odpirajo nove diagnostične in terapevtske možnosti. Tipizacija bakterij nam omogoča odkrivanje razširjenosti klonov z večkratno odpornostjo in analizo širjenja klonov znotraj države in med državami ter pravilno načrtovanje in izvajanje ukrepov za preprečevanje prenosa okužb. Z rezultati naših raziskav smo prispevali pomembne podatke o odpornosti bakterij proti antibiotikom in njihovih mehanizmih. S tipizacijo različnih odpornih bakterijskih sevov smo pojasnili bolnišnične izbruhe ter dokazali izvor in poti širjenja odpornih klonov. Z retrospektivnim spremljanjem bakterijske odpornosti smo nudili podporo pri ukrepu za zmanjševanje porabe antibiotikov. Posledično se na ta način vpliva tudi na preprečevanje širjenja bakterijske odpornosti proti antibiotikom, uvedenih v bolnišnici, kar je izrednega pomena za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb. Sodelovali smo tudi pri odkrivanju novih protimikrobnih



spojin za zdravljenje vedno večjega števila okužb, povzročenih z odpornimi bakterijami. Nekatere od preiskovanih spojin so pokazale aktivnost proti bakterijam *S. aureus* in *E. faecalis* in *E. faecium*. Neustrezno uravnavani odzivi pogosto vodijo v patogenezo različnih vnetnih, avtoimunskih in malignih bolezni. Imunski odziv pomembno vpliva na potek in zdravljenje okužbe z *H. pylori*, ki je pomemben povzročitelj želodčnega raka. Dokazali smo, da različni izolati *H. pylori* različno vplivajo na dozorevanje dendritičnih celic in njihovo zmožnost predstavljanja antigenov, kar odpira nove možnosti zdravljenja okužbe. Pri patogenezi nekaterih pljučnih bolezni smo ugotavljali pomen spremenjenega razmerja primarnih vnetnih citokinov po izpostavitvi imunskih celic sestavinam bakterij in gliv. Rezultati so odprli vprašanje smiselnosti antimikotične terapije pri bolnikih s sarkoidozo. S preučevanjem pomena neustreznega citokinskega odziva pri virusnih hemoragičnih mrzlicah HMRS in KKHM smo prispevali k boljšem razumevanju virusne patogeneze. Razvili smo tudi izboljšan pristop pri predpripravi okolijskih in kliničnih vzorcev za nadaljnje metagenomske analize. Razvite metode bodo uporabne tudi v inštitucijah po Evropi ali drugod po svetu. Z novimi, bolj občutljivimi metodami smo tako izboljšali možnosti dokazovanja povzročiteljev sepse, ki jih je v krvi malo, vendar je njihov dokaz zelo pomemben za pravilno in pravočasno zdravljenje. S sistematično raziskavo molekularne epidemiologije virusnih okužb dihal v Sloveniji smo interpretirali vloge posameznih virusnih povzročiteljev pri okužbah dihal v zgodnjem otroštvu, odkrili pa smo tudi prvi primer življenjsko ogrožajoče okužbe z bokavirusom v svetovnem merilu. Predstavili smo prve podatke o prevalenci HPV genotipov, izvajanju presejalnega testiranja za rak materničnega vratu in uspešnosti uvedbe HPV cepiv v državah srednje/vzhodne Evrope ter zanje izdelali prve smernice za preprečevanje raka materničnega vratu. Z določanjem nukleotidnega zaporedja slovenskih izolatov HPV in določanje nukleotidnega zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih izolatov pa smo opredelili več novih genotipov HPV. Z zbiranjem molekularnih in epidemioloških podatkov enteričnih virusov smo ugotovili, da imajo pri prenosu le-teh pomembno vlogo neustrezni viri pitnih vod. Opredelili smo tudi največjo zbirko hantavirusnih genomov znotraj posamezne države. Izvedli smo najobsežnejšo študijo preučevanja vpliva biotskih, abiotskih in antropogenih dejavnikov na incidenco KME v Sloveniji.

ANG

The findings of our research group bring forward new significant discoveries for a better understanding of biology, ecology, epidemiology and pathogenesis of infectious disease agents. Public healthcare services have found these new breakthroughs especially helpful, because they are applying new findings into practice and prevent the spread of diseases while broadening the area for new diagnostic and therapeutic treatments. By genetic typing bacteria we are able to explore the spread of bacterial clones, especially those with new multi-drug resistance and comparison between different countries. Typing several different drug-resistant bacterial strains, we have revealed hospital outbreaks and confirmed their origin of the outbreak together with the means of transmission of resistant clones. Furthermore by analyzing the bacterial resistance we have supported the introduction of strict measures to reduce the use of antibiotics and consequently inhibit the spread of bacteria resistance in hospitals. We have partaken in discovering new antimicrobial compounds against *S. aureus*, *E. faecalis* and *E. faecium* that are essential for treatment of increasing number of infections caused by multi-drug resistant bacteria. Inadequately regulated responses often lead to a pathogenesis of different infectious, autoimmune or malign diseases. For example, the immune response plays an important role in the course and treatment of infection with *H. pylori*, which is a serious cause of gastric cancer. We have showed that different isolates of *H. pylori* have a different effect on maturation of dendritic cells and their ability to present antigens, which brings new ways for treatment. We have suggested that the risk factors for the occurrence and development of pulmonary diseases, such as sarcoidosis, could be the exposure to microbial immunomodulatory components, such as bacterial lipopolysaccharide and components of fungi cell wall. Exposing the immunopathogenic involvement in the disease course question the rationality of antimycotic therapy with sarcoidosis patients. Likewise we have discovered that over stimulated cytokine response in viral hemorrhagic fevers is the key for a more severe disease course and that opened a new insight into the virus pathogenesis. Additionally, we have developed an improved approach to pre-processing environmental and clinical samples for further metagenomic analysis, which will be beneficial for research groups in Slovenia and abroad. We have significantly improved the possibilities for diagnosing sepsis, with implementing new, more sensitive methods which can detect even low concentration of the pathogen in

the blood sample. Employing new molecular methods for detecting and genotyping viral respiratory infections in early childhood we have discovered the first case of life endangering infection with bocavirus in the world. In addition, we have presented new data in prevalence of HPV genotypes causing the cervical cancer and successfully collaborated in implementation of the HPV vaccination in central and east Europe and developed initial guidelines for prevention of cervical cancer. We have characterized several new genotypes of HPV, by determining the nucleotide sequence of Slovenian isolates and those collected all over the world. Gathering molecular and epidemiological data for enteric viruses lead us to the conclusion inadequate sources of drinking water an important role in virus transmission. We have determined the biggest collection of hantavirus genomes in one country collected from patients and natural hosts. Above that we have performed also the most extensive study on biotic, abiotic and anthropogenic factors influencing the spread and incidence of TBE in Slovenia.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Spremljanje odpornosti bakterij na nivoju Slovenije je zelo pomembno za področje zdravljenja in preprečevanja nalezljivih bolezni. Rezultati študij kažejo na potrebo po poostitvi ukrepov za preprečevanje prenosa povzročiteljev okužb ter omogočajo načrtovanje empirične in usmerjene terapije bakterijskih okužb. Tipizacija bakterij omogoča odkrivanje razširjenosti klonov, novih lastnosti klonov in primerjavo širjenja klonov v državi in med državami ter omogoča pravilno načrtovanje ukrepov za preprečevanje širjenja okužb. Z rezultati epidemioloških raziskav odpornih sevov pomembnih bolnišničnih bakterij smo Slovenijo umestili na »evropski epidemiološki zemljevid« teh večkratno odpornih bakterij, ki že predstavljajo resen klinični problem. *H. pylori* je pomemben povzročitelj želodčnega raka. Ker je okužba v Sloveniji zelo pogosta (nad 50% ljudi), so rezultati naših raziskav na področju patogeneze okužbe izrednega pomena z vidika novih možnosti zdravljenja in preprečevanja želodčnega raka. Rezultati raziskav virusnih povzročiteljev okužb dihal omogočajo strokovno in ekonomsko optimiziranje virusne diagnostike, pravilno interpretacijo laboratorijskih izvidov in pregled nad epidemiološko situacijo v Sloveniji, ki je lahko podlaga za učinkovite preprečevalne ukrepe. Pravilna in pravočasna potrditev virusnega povzročitelja okužb dihal omogoča pravočasno zdravljenje s protivirusnimi zdravili, zmanjšuje uporabo antibiotikov in omogoča izolacijo bolnikov za čas kužnosti. Prvič smo pregledali površinske in podtalne vodne vire na enterične viruse in presenetljivo ugotovili relativno visoko stopnjo kontaminacije. Rezultate naše raziskave smo predstavili tudi strokovni javnosti v Sloveniji, ki je pristojna za sprejemanje ustreznih ukrepov pri preprečevanju okužb z vodo in hrano ter predlagali metodo za testiranje pitnih vod na enterične viruse, s katero bi lahko hitro ugotovimo morebitno kontaminacijo in s tem preprečimo okužbe. Slovenija je država z eno najvišjih incidenc klopnega meningoencefalitisa (KME) v Evropi. Ugotavljali smo vpliv biotskih, abiotskih in antropogenih dejavnikov na incidenco KME v Sloveniji, na nastanek novih endemskih žarišč in izdelali prvi napovedni zemljevid. Ustvarili smo zbirke slovenskih genotipov različnih bakterij, virusov, parazitov in gliv, kar nam omogoča primerjavo z Evropo in svetom. Sevi, ki so del nacionalnih zbirk, predstavljajo osnovo za analizo raznolikosti vrst, ugotavljanje dejavnikov pomembnih za razlikovanje patogenih od nepatogenih vrst, spremljanje kazalcev razširjanja v Sloveniji in Evropi ter kazalcev tveganja za okužbo s posameznimi povzročitelji. Ti podatki so v pomoč tudi službam javnega zdravstva, ki skrbijo za preprečevanje in nadzor nad širjenjem nalezljivih bolezni pri nas. Raziskovalni rezultati so osnova za vpeljavo oz. izboljšavo diagnostičnih metod povzročiteljev nalezljivih bolezni v Sloveniji. Le na osnovi pravilne in učinkovite diagnostike različnih povzročiteljev lahko tudi učinkovito sodelujemo z Ministrstvom za obrambo in nudimo strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje. Člani raziskovalne skupine s svojimi sodelavci in raziskovalnim delom programske skupine znatno vplivajo na razvoj dodiplomskega in podiplomskega pouka iz širšega področja biomedicinskih znanosti, ki se vrši na različnih fakultetah Univerze v Ljubljani (Medicinska fakulteta, Biotehniška fakulteta, Fakulteta za farmacijo, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo), kjer aktivno sodelujejo pri izvedbi pouka kot nosilci predmetov, predavatelji in/ali asistenti pri vajah. Poleg tega so tudi koordinatorji specialističnega študija medicinske in klinične mikrobiologije. Z objavo univerzitetnih učbenikov, priročnikov za vaje, različnih priporočil in smernic ter strokovnih in poljudnih člankov na širšem področju medicinske mikrobiologije pa prispevajo k informiranju,

ozaveščanju in izobraževanju tako strokovne kot tudi širše javnosti.
--

ANG

<p>Monitoring bacterial resistance in Slovenia is very important when planning the strategies of treatment and prevention of infectious diseases. The results of our studies indicate the need for strengthening preventive measures for the transmission of infectious agents and for planning of empirical and targeted therapy of bacterial infections. Typing of bacteria allows us to determine the prevalence of existing clones, discovering new virulence factors and compare the spread of clones among countries, and allows for proper design and implementation of preventive measures for the transmission of infections. The results of epidemiological studies of important resistant hospital bacterial strains placed Slovenia on the "European epidemiological map" of multiple-resistant bacteria, which represent a serious clinical problem. <i>H. pylori</i> is a major cause of gastric cancer. Since in Slovenia, more than 50% of the population is infected, the results of our studies on the pathogenesis of infection are important for indicating new possibilities for treatment and prevention of gastric cancer. The results of the research on respiratory viral pathogens enable expert and economic optimization of viral diagnostics, accurate interpretation of laboratory results and an overview of the epidemiological situation in Slovenia, which are the basis for effective preventive measures. Proper and prompt confirmation of viral respiratory infections allows for timely treatment with antiviral drugs, reduces the use of antibiotics and enables isolation of patients for the period of infectivity. Surface and ground water resources were examined for the presence of enteric viruses, where surprisingly high levels of contamination were detected. The results were presented to the officials responsible for appropriate measures in prevention of water- and food-borne infections. We proposed a method for testing drinking water for the presence of enteric viruses, as a quick way in determining potential contamination sources and preventing infections. Slovenia is a country with one of the highest incidences of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe. We examined the influence of biotic, abiotic and anthropogenic factors on the incidence of TBE in Slovenia, the emergence of new endemic foci and designed a first predictive map of TBE endemic areas. We have created collections of Slovenian genotypes of several bacteria, viruses, parasites and fungi, which allows for comparison with other European countries. These data are helpful for public health services responsible for prevention and control of the spread of infectious diseases in the country. Results of our studies are the groundwork for the introduction and improvement of diagnostic methods of infectious diseases. Accurate and efficient diagnosis of various pathogens is needed for effective collaboration with the Ministry of Defense, in offering professional advice and action in the event of an attack with weapons or means of mass destruction. Members of our research group with their research work have a significant impact on the development of several biomedical undergraduate and postgraduate study programs taking place at different faculties of the University of Ljubljana (Faculty of Medicine, Faculty of Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Faculty of Chemistry and Chemical Technology), where we are actively involved as subject holders, lecturers and assistants. In addition, we are also the coordinators of medical and clinical microbiology specialty studies. With the publication of university textbooks, manuals for practical, various recommendations and guidelines, and professional and popular articles in the broader field of medical microbiology we contribute to information, awareness and education of both professional as well as the general public.</p>
--

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2014<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	7
bolonjski program - II. stopnja	8
univerzitetni (stari) program	103

### 10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>

Zaključno poročilo raziskovalnega programa - 2015

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
34757	Katarina Rednak Paradiž	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25987	Samo Jeverica	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27973	Urška Dermota	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33098	Mateja Jelen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31399	Mateja Pirš	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
33099	Luka Fajs	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25990	Vesna Cvitković Špik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Emina Durmiši	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29997	Monika Jevšnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27608	Miha Skvarč	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30697	Anja Kovanda	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Ivanka Mihaljević	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25989	Katja Strašek Smrdel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25986	Kristina Fujs Komloš	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30696	Miša Korva	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
29475	Sanja Stopinšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36669	Polona Maver Vodičar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28601	Nataša Knap Gašper	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25433	Tina Uršič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25514	Biljana Hacin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
23226	Janet Zimšek-Mijovski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27747	Samo Pirnat	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Ljubica Petkovič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
22460	Barbara Šoba	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
24280	Karmen Meško Meglič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32340	Maja Gračner	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25991	Andreja Nataša Kopitar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28445	Urška Glinšek Biškup	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
27985	Andrej Golle	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Ajda Puterle	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25985	Marja Furlan	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij

**Dr.** - Doktorat znanosti

**MR** - mladi raziskovalec

**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
33099	Luka Fajs	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
28445	Urška Glinšek Biškup	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	

## Zaključno poročilo raziskovalnega programa - 2015

24280	Karmen Meško Meglič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
22460	Barbara Šoba	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
25433	Tina Uršič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
29475	Sanja Stopinšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
30696	Miša Korva	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
30697	Anja Kovanda	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
27608	Miha Skvarč	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
33098	Mateja Jelen	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	

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	
0	Gorana Veinovič	C - študent - doktorand	24	
0	Sanja Čakić	C - študent - doktorand	3	

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 1.1.2009-31.12.2014<sup>15</sup>

SLO

V 6-letnem obdobju so člani programske skupine sodelovali v več projektih Evropske unije v okviru 6 in 7 okvirnega programa ter Horizont 2020. Projekti se tematsko in vsebinsko navezujejo na delovno področje programa:

EDEN - Emerging Diseases in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Co.No 010284) - (T. Avšič-Zupanc)

PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and safety (Co.No. 007081) - (T. Avšič-Zupanc)

ICTTD-3 - Integrated Consortium on Ticks and Tick-borne disease - FP6 CA INSERA-INCO (Contract No. 510561) (T. Avšič-Zupanc)

RiViGene - Genomic inventory, forensic markers - FP6 SSPE-CT-2005-002639 (T. Avšič-Zupanc)

EVENT - Enteric Virus Emergence, New tools: Providing tools to prevent the emergence of enteric viruses (CP-CT-2004-502571) (M. Poljšak-Prijatelj)

EuropeHIVResistance FP6-LSHP-CT-2006-518211 (M. Poljak)

Maramai - Development of Innovative and Healthful Marama Bean (*Tylosema esculentum*) Products Targeting Niche Markets - FP6 INCO (Project No. 032059) (M. Poljak)

ARBO-ZOONET - International Network for Capacity Building for the Control of Emerging Viral Vector Borne Zoonotic Diseases FP7 (Project No. 211757) (T. Avšič-Zupanc)

EVA - European Virus Archive FP7 (Project No. 228292) (T. Avšič-Zupanc)

CHAIN - Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network FP7 (Project No. 223131) (M. Poljak)

CCH Fever - Crimean Congo Hemorrhagic Fever; Modern Approaches to Diagnostics, Surveillance, Prevention, Therapy and Preparedness - FP7 (Project No. 260427) (T. Avšič - Zupanc)

CoheaHr - comparing health services interventions for the prevention of HPV-related cancer FP7 (Project No. HEALTH-F3-2013-603019) (M. Poljak)

EVIDENT - Ebola Virus Disease - correlates of protection, determinants of outcome, and clinical management - Horizon 2020 (Project No. 666100) (T. Avšič-Zupanc)

**14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v obdobju trajanja raziskovalnega programa (1.1.2009–31.12.2014) potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

SLO

V 6-letnem obdobju so člani programske skupine sodelovali v več mednarodnih projektih. Projekti se tematsko in vsebinsko navezujejo na delovno področje programa:

**Mednarodni projekti:**

ENIVD - European Network of Imported Viral Disease - DG SANCO (Contract No. 2004206) (T. Avšič-Zupanc)

EU-ROTA-NET - »Rotavirus Surveillance in Europe: Determining the Diversity of Co-circulating Rotavirus Strains in Consecutive Rotavirus Seasons" (M. Poljšak-Prijatelj).

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System (agreement SI2.123794, contractor National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, Nizozemska), (www.earss.rivm.nl)

Vpogled v imunopatogenezo hemoragične mrzlice z renalnim sindromom - CRDF Funding Program NIAIDCEE (U.S. Civilian Research and Development Foundation - Award no. SIBI-2964 - LJ-09) (T. Avšič-Zupanc)

EUREKA-NANOFUNTAMPONS - Nano - functionalised tampons for gynaecological use. 430-124/2009/192 (K. Seme)

EARS-Net - European Antimicrobial Resistance Surveillance System (ECDC, Stockholm; Švedska). (M. Müller Premru).

ARPEC - The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (M. Müller Premru).

WHO-GOARN: WHO Global Outbreak Alert Response Network (T. Avšič-Zupanc)

VBORNET: Network of medical entomologists and public health experts (T. Avšič-Zupanc)

COST št. 929 "A European Network for Environmental and Food Virology" (A. Steyer - član upravnega odbora).

EMLab - European Mobile Laboratory Project (T. Avšič-Zupanc)

**Bilateralni projekti:**

BI-HR/09-10-017 - Molekularna epidemiologija okužbe s HIV in odpornost na antiretrovirusna zdravila (M. Poljak)

BI-HR/09-08-009 - Nova rikecija iz skupine vročic izolirana iz klopov *Haemaphysalis sulcata* (D. Duh)

BI-BG/09-10-014 - Genetske raznolikosti rotavirusov: izziv za rotavirusno cepivo? (A. Steyer)

BI-SR/10-11-023 - Razširjenost vrst *Borrelia burgdorferi* sensu lato, povzročiteljice lymške borelioze v Sloveniji in Srbiji (E. Ružič-Sabljić)

BI-HR/10-11-017 - Serološka in molekularna opredelitev sevov leptospira sp. (E. Ružič-Sabljić)

BI-US/13-14-006 - Razumevanje mehanizma žilne prepustnosti po okužbi s hantavirusi (T. Avšič-Zupanc)

V 6-letnem obdobju so člani programske skupine sodelovali v več gospodarskih projektih, ciljnih raziskovalnih projektih in raziskavah v sodelovanju z ministrstvi. Projekti se tematsko in vsebinsko navezujejo na delovno področje programa:

**Gospodarstvo**

Abbott RealTime High Risk HPV Assay - Evaluation for Primary Cervical Screening (M. Poljak)

Abbott RealTime High Risk HPV Assay - Inter- and intra-laboratory reproducibility (M. Poljak)

Abbott RealTime High Risk HPV Assay - Evaluation for Primary Cervical Screening/3 years Follow-up-Slovenian Cohort Study (M. Poljak)

Merck Investigator Studies Program: Long-term persistence of HPV in anogenital hair follicles of male patients with genital warts and its correlation with disease recurrence (M. Poljak)

MSD Non-restricted research grant: Razvoj in vzpostavitev registra slovenskih HIV bolnikov in Predcepilna molekularna epidemiologija HPV-6/11 (M. Poljak)

Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HLA-B\*5701 Screening Test External Pilot Study (M. Poljak)

ABanalitica: Evaluation of Realquality RS-EBV Kit (M. Poljak)

Argene: Evaluation of Enterovirus R-Gene (M. Poljak)

**Ciljni raziskovalni programi - CRP**

V4-0513 - Vpliv kakovostno pridelanih jabolk in orehov na človeški organizem v zdravju in bolezni (B. Wraber)

V4-0512 - Prisotnost mikrobioloških, farmacevtskih in genotoksičnih onesnaževalcev v pitni, površinski vodi ter vodi individualnih zajetih (A. Steyer)

V4-0477 - Rezervoarji in vektorji, sistemi preprečevanja pojava in načini širjenja Coxiella burnetii pri živalih (T. Avšič-Zupanc)

V4-0474 - Podnebne spremembe in preučevanje pojavnosti ter karakterizacija virusa Zahodnega Nila pri pticah in dvoriščni perutnini v Sloveniji (T. Avšič-Zupanc)

V4-2010 - Odpornost proti antibiotikom pri bakterijah živalskega izvora (K. Seme)

V4-1076 - Epidemiološka raziskava virusnih okužb pri sladkovodnih ribah v Sloveniji (A. Steyer)

**Pogodbe o raziskovalno razvojnem sodelovanju z ministrstvi:**

MORS-URZS - Strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje ter s klasičnimi terorističnimi sredstvi (šifra - 404-09-35/2006-1) (T. Avšič-Zupanc)

MZZ-SZO - Delovanje kolaborativnega centra za arbovire in hemoragične mrzlice (pogodba 2711-06-2274-01) (T. Avšič-Zupanc)

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

SLO



Določili smo razširjenost specifičnih odpornosti proti antibiotikom za določene bakterije (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Nisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* – MRSA, VISA, hVISA, GISA, paradontopatogene bakterije itd.). Rezultati omogočajo načrtovanje empirične in usmerjene terapije bakterijskih okužb. Kažejo potrebo po uvedbi oz. poostritvi ukrepov za preprečevanje prenosa povzročiteljev okužb. Omogočajo smiselno rabo antibiotikov in dajejo osnove za regulacijo dostopnosti uporabnikov do različnih protimikrobnih zdravil.

Stevilne novo uvedene diagnostične metode omogočajo določanje prisotnosti patogenov in njihovo razširjenost. Metode niso uporabne le v slovenskem prostoru, temveč tudi drugod po Evropi in svetu. Rezultati raziskav virusnih povzročiteljev okužb dihal omogočajo strokovno in ekonomsko optimiziranje virusne diagnostike, pravilno interpretacijo laboratorijskih izvidov in pregled nad epidemiološko situacijo v Sloveniji, ki je lahko podlaga za učinkovite preprečevalne ukrepe.

Na osnovi pravilne in hitre diagnostike različnih zoonotskih agensov lahko učinkovito sodelujemo z Ministrstvom za obrambo in nudimo strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje. Rezultati raziskav omogočajo poznavanje biologije določenih patogenov, njihove epidemiologije in njihovo pogostnost v določenih regijah Slovenije in so v pomoč različnim službam javnega zdravstva, ki skrbijo za preprečevanje in nadzor nad širjenjem nalezljivih bolezni pri nas.

**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 <sup>18</sup>	

**17. Izjemni dosežek v letu 2014<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Fajs L, Jakupi X, Ahmeti S, Humolli I, Dedushaj I, Avšič-Županc T. Molecular Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Kosovo. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(1): e2647. [COBISS.SI-ID 31068889] kategorija: 1A1 (Z, A'', A', A1/2

Z raziskavo smo želeli ugotoviti genetsko raznolikost virusa Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice (KKHM) neposredno iz vzorcev bolnikov na Kosovu od leta 1991 do 2013. Dokazali smo 5 genetskih različic in ugotovili, da je genetska raznolikost virusa KKHM na Kosovu velika in se med epidemičnimi leti razlikuje. Do leta 2010 smo dokazali filogenetski različici A1 in A2, leta 2011 je bilo 80% potrjenih primerov okuženih z različico A1, leta 2012 smo dokazali smo različico A2, leta 2013 pa smo zopet dokazali obe različici. Naši rezultati nakazujejo na obstoj nove linije znotraj evropske filogenetske skupine virusa KKHM. S študijo smo filogenetsko opredelili do sedaj največje število kliničnih vzorcev virusa KKHM na enem endemskem področju.

**17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

»Epidemija ebole se je zgodila ob napačnem času na napačnem kraju ob nepravčasem in

nezadostnem odzivu.« Mladina, 24. okt. 2014, 43, str. 35, ilustr.  
»Skrbi in uganke, ki jih sproža prebujeni virus ebola: epidemija hemoragične mrzlice.« Delo, ISSN 0350-7521, 7. avg. 2014, leto 56, št. 182, str. 15, ilustr.  
Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc je na področju virologije priznana znanstvenica in strokovnjakinja doma in v tujini. Področja njenega znanstvenega delovanja predstavljajo patogeni mikroorganizmi, ki jih prenašajo vektorji. Preučuje jih z vidika ekoloških, bioloških in genetskih dejavnikov. Poglobljeno raziskuje virusne hemoragične mrzlice med katere sodi tudi virus Ebola. V intervjujih za časopis Delo in Mladino je prof. dr. Tatjana Avšič Županc predstavila virus Ebola in posebnosti trenutnega izbruha virusa v Zahodni Afriki. Kot vodja intervencijske ekipe Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo je predstavila delovanje ekipe v primeru suma na vnos virusa Ebola v Slovenijo.

## 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:*

Univerza v Ljubljani, Medicinska  
fakulteta

Tatjana Avšič-Županc

## ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

9.3.2015

### Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2015/56

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

<sup>2</sup> 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](#)

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

<sup>4</sup> 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](#)

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

<sup>6</sup> 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

## Zaključno poročilo raziskovalnega programa - 2015

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](#)

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

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

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki (približno 2/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>11</sup> 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](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času izvajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> 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](#)

<sup>14</sup> 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](#)

<sup>15</sup> 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](#)

<sup>16</sup> 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](#)

<sup>17</sup> 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](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> 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.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-RPROG-ZP/2015 v1.00b

3C-C0-E7-77-C8-A7-3A-DE-FE-8C-34-34-29-96-8F-3F-BF-85-CB-28