

**LETNO POROČILO**  
**O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA**  
**V LETU 2009**

**A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU**

**1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu**

**2. Povzetek**

(Napišite kratek povzetek vsebine oziroma opisa raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11).

SLO

Programska skupina obsega 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. V bakteriološkem sklopu proučujemo razširjenost in mehanizme odpornosti različnih bakterij na antibiotike, učinkovitost novih protimikrobnih spojin, virulentne dejavnike določenih bakterij in patogenezo okužb, ki jih povzročajo ter ustvarjamo nacionalno zbirko določenih vrst bakterij. V imunološkem sklopu ugotavljamo mehanizme spodbujanja imunskih celic, ki bi lahko v prihodnosti ponudili nov pristop k razjasnitvi in preprečevanju imunopatoloških posledic infekcije. V zadnjem času se pojavlja vse več dokazov, da je dolgotrajna in velika izpostavljenost mikrobom, med katerimi navajajo tudi glive, povezana s tveganjem za sarkoidozo. Ugotavljamo mehanizme, ki bakteriji *H. pylori* omogočijo preživetje v želodčni sluznici, kar je pomembno za oblikovanje novih terapevtskih pristopov. V virološkem sklopu na molekularno epidemiološkem nivoju raziskujemo virusne povzročitelje okužb dihal in novoporajajoče se enterične viruse v smislu novih spoznanj v patogenezi respiratornih bolezni in poznavanja kroženja enteričnih virusov v okolju. Določamo tudi zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih slovenskih izolatov virusa HPV in raziskujemo vlogo imunskih dejavnikov gostitelja v patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic. V sklopu zoonoze vpeljujemo nove diagnostične metode za odkrivanje novih zoonotičnih mikroorganizmov, preučujemo genetsko variabilnost že znanih zoonotičnih parazitov in virusov ter ugotavljamo biotske, abiotske in antropogene dejavnike, ki vplivajo na incidenco posameznih zoonoz v Sloveniji.

ANG

Research group is made of a large number of researchers who explore many areas of microbiology and immunology. Different areas of research all cover the relationship between pathogens and hosts, modes of transmission, natural life cycles of microorganisms and factors affecting the onset and course of disease and treatment. In the field of bacteriology research focuses on the bacterial prevalence determination, studying mechanisms of resistance of various bacteria to antibiotics, effectiveness of new antimicrobial compounds, bacterial virulence factors and pathogenesis of certain infections, and creation of a national database of bacteria. In the field of immunology mechanisms of activation of immune cells are researched; they could provide a new approach to

clarifying and prevention of immunopathologic consequences of infections. Recently, more and more evidence exists that the long and intense exposure to microbes, including fungi, could also be related to the risk of sarcoidosis. Mechanisms of *H.pylori* survival in gastric mucosa are researched, which is important for the development of new therapeutic approaches. In the field of virology viral causes of respiratory infections and emerging enteric viruses in the environment are being studied by molecular methods, which offer a new insight into the pathogenesis. Whole genome sequences of Slovenian genetically most diverse HPV isolates are determined and the role of host immune factors in the pathogenesis of viral hemorrhagic fever are being investigated. In the field of zoonoses new diagnostic methods for detection of new zoonotic microorganisms are introduced, studies of genetic variability of known zoonotic parasites and viruses are conducted, and biotic, abiotic and anthropogenic factors affecting the incidence of individual zoonotic agents in Slovenia are investigated.

### 3. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine

Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si>

#### 3.1. Pomen za razvoj znanosti

Največ 4.000 znakov vključno s presledki

##### **SLO**

**BAKTERIOLOŠKI SKLOP:** Nove protimikrobne spojine so nujne za zdravljenje vedno večjega števila bolnikov, ki imajo okužbe, povzročene z odpornimi bakterijami, saj je bilo v zadnjih letih sintetiziranih zelo malo novih antibiotikov. Z rezultati študije bomo prispevali podatke o odpornosti bakterij proti antibiotikom in njihovih mehanizmih. Ker so nekatere bakterije že odporne proti večini antibiotikov, se bomo vključili v odkrivanje novih protimikrobnih spojin. Rezultati raziskovalnega dela okužb sečil in urosepse prinašajo novo znanje o patogenezi. Pri imunsko dovzetnih bolnikih povzročajo urosepso v domačem okolju sevi *E. coli*, ki imajo veliko virulentnih dejavnikov, pri imunsko oslabljenih bolnikih in v bolnišničnem okolju pa tudi sevi z manj virulentnimi dejavniki. Pri bakterijah, ki povzročajo te okužbe, se povečuje delež odpornih proti antibiotikom. Dejavniki virulence bi lahko bili tarče pri izdelavi cepiv. Pri bakteriji *Chlamydia trachomatis* želimo ustvariti zbirko slovenskih genotipov, kar nam omogoča primerjavo z ostalo Evropo in svetom. Sevi borelij in leptospir, ki jih preučujemo v raziskavi in so del nacionalne zbirke, predstavljajo osnovo za analizo raznolikosti vrst, ugotavljanje dejavnikov pomembnih za razlikovanje patogenih od nepatogenih vrst ter spremljanje epidemioloških kazalcev.

**IMUNOLOŠKI SKLOP:** Z natančnim poznavanjem mehanizmov spodbujanja celic T pomagalk z DC, ki usmerjajo njihovo diferenciacijo v podvrste Th1, Th2 in T<sub>reg</sub>, bi lahko v prihodnosti ponudili nov pristop k razjasnitvi in preprečevanju imunopatoloških posledic infekcije. V zadnjem času se pojavlja vse več dokazov, da je dolgotrajna in velika izpostavljenost mikrobu, med katerimi navajajo tudi glive, povezana s tveganjem za sarkoidozo. Spremenjeno razmerje primarnih vnetnih citokinov pri izpostavitvi imunskih celic tako sestavinam bakterij kot tudi gliv je lahko povezano s patogenezo nekaterih pljučnih bolezni kot je sarkoidoza.

**VIROLOŠKI SKLOP:** Rezultati raziskav virusnih povzročiteljev okužb dihal bodo omogočili povsem nov vpogled v epidemiologijo okužb dihal. Predvidevamo, da bodo zbrani podatki omogočili nova spoznanja v patogenezi bolezni, ki so povezane z okužbami dihal npr. astme. Z zbiranjem ključnih molekularnih in

epidemioloških podatkov novoporajajočih se enteričnih virusov bi lahko natančneje opredelili pomen vodnih virov pri kroženju nekaterih enteričnih virusov v okolju. Z določanjem nukleotidnega zaporedja slovenskih izolatov HPV in določanje nukleotidnega zaporedja celotnega genoma genetsko najbolj raznolikih izolatov bomo najverjetneje opredelili najmanj en novi genotip HPV. Rezultati preučevanja vloge citokinov v patogenezi virusnih hemoragičnih mrzlic bodo prispevali k boljšem razumevanju patogeneze proučevanih virusnih hemoragičnih mrzlic in s tem k izboljšanju terapije in morebitnemu preprečevanju bolezni.

SKLOP ZOONOZE: Raziskovalni rezultati bodo osnova za vpeljavo oz. izboljšavo določenih metod za diagnostiko zoonoz in bodo dovoljevali odkrivanje morebitnih novih genotipov mikroorganizmov razširjenih v Sloveniji. Razvite metode bodo uporabne tudi v inštitucijah po Evropi ali drugod po svetu. Na osnovi pridobljenih rezultatov o genetski variabilnosti in drugih socialno-ekonomskih podatkih bomo prispevali k pripravi novih napovednih modelih o razširjanju obstoječih ali novih zoonoz v Sloveniji in v Evropi.

## ANG

Part I: BAKTERIOLOGY: Synthesis of new antibiotics has been limited in the past years and therefore new antimicrobial compounds are necessary for treatments of increasing numbers of patients with infections caused by resistant bacteria. The results of our study will contribute valuable data on the resistance of bacteria to antibiotics and the mechanisms of antimicrobial resistance. Because many bacteria are resistant to most of the antibiotics, we will collaborate in the efforts in discovery of new antimicrobial compounds. Results of our research in the area of urinary infections and urosepsis bring new knowledge on pathogenesis. While in immunocompromised patients in domestic environment the major cause of urosepsis in are strains of *E. coli*, with many virulence factors, in hospitalized immunocompromised patients even *E.coli* without many virulence factors can cause urosepsis. These bacteria are increasingly resistant to antibiotics. Virulence factors could be targets for vaccine development. We are striving to form a collection of Slovenian genotypes of *Chlamydia trachomatis*, which would enable us to make a comparison to the rest of Europe and the world. Strains of borrelia and leptospira, that are subjects of our research are part of the national collection and represent the basis for species diversity studies, studies on pathogenic and nonpathogenic species specific factors and epidemiological tracking.

Part II: IMUNOLOG: With accurate knowledge on DC stimulation of T helper cell differentiation to Th1, Th2 and T<sub>reg</sub> subspecies, new approaches to clarification and prevention of immunopathogenic consequences of infection could be attempted. Lately there have been indications that prolonged and excessive exposure to microbes, including fungi could be a significant risk factor for sarcoidosis. Alternations in inflammatory cytokine ratios after exposure of immune cells to bacterial particles and fungi, can be related to the pathogenesis of some lung disease like sarcoidosis.

Part III: VIROLOGY: Research on viruses that cause infections of the respiratory tract will enable a brand new insight into the epidemiology of Respiratory disease. We assume that collected data will allow brand new comprehension of the pathogenesis of disease connected with respiratory infections, for example asthma. Aggregation of key epidemiological and molecular data on emerging enteric viruses could warrant a better understanding of water sources in enteric virus circulation in the environment. Determination of nucleotide sequences of Slovenian isolates of HPV and sequencing of the whole genome of various isolates will probably lead to identification of new HPV genotypes. Results of cytokine studies in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers will contribute to better understanding

of the pathogenesis of hemorrhagic fevers and consequently lead to improvement of therapies and perhaps even disease prevention.

Part IV: ZOOZOSES: Research results will be the basis of introduction of new methods and improvement of existing zoonoses diagnosis and will allow detection of possible new genotypes of microorganism present in Slovenia. Newly developed methods will be useful for several institutions in Europe and in the world. New results and data on genetic variability and socio-economic data will contribute to preparation of models on existing and emerging zoonoses in Slovenia and Europe.

### **3.2. Pomen za razvoj Slovenije**

Največ 4.000 znakov vključno s presledki. Opišite tudi morebiten vpliv na gospodarstvo in okolje

**SLO**

BAKTERIOLOŠKI SKLOP: Spremljanje odpornosti bakterij na nivoju Slovenije je zelo pomembno za področje zdravljenja in preprečevanja infekcijskih bolezni. Rezultati omogočajo načrtovanje empirične in usmerjene terapije bakterijskih okužb. Kažejo potrebo po uvedbi oz. poostitvi ukrepov za preprečevanje prenosa povzročiteljev okužb. Omogočajo smiselno rabo antibiotikov in dajejo osnove za regulacijo dostopnosti uporabnikov do različnih protimikrobnih zdravil. Tipizacija bakterij nam omogoča odkrivati razširjenost klonov, nove klone z novimi lastnostmi, in primerjati širjenje klonov v državi in med državami, ter omogoča pravilno načrtovati in izvajati ukrepe za preprečevanje prenosa okužb. Rezultati tipizacije kažejo, da so sevi MSSA bolj genetsko heterogeni kot MRSA, da so nekateri sevi bolj virulentni in epidemični, saj se pojavljajo na celotnem območju Slovenije, in da se v sosednjih državah pri MRSA pogosteje pojavljajo isti tipi, kot pri nas, kar govori za čezmejni prenos. Rezultati tipizacije bakterije *Klebsiella pneumoniae* ESBL v slovenskih bolnišnicah kažejo, da gre za obstoj več klonov in tudi epidemično širjenje klonov v in med bolnišnicami.

IMUNOLOŠKI SKLOP: Poznavanje mehanizmov, ki bakteriji *H. pylori* omogočijo preživetje v želodčni sluznici, je pomembno za oblikovanje novih terapevtskih pristopov. Naše ugotovitve o vplivu glivnih sestavin iz organskega prahu na imunski sistem bodo osvetlile pomen obremenjenosti bivalnega okolja z glivami. Po drugi strani pa ima nadzorovano gojenje nekaterih gliv, bogatih z aktivnimi polisaharidi, v bioreaktorjih, in njihova uporaba kot prehransko dopolnilo, lahko velik pomen za biotehnološko dejavnost v Sloveniji.

VIROLOŠKI SKLOP: 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. Določili bomo pomen vodnih virov pri kroženju različnih enteričnih virusov v naravi in ugotavljali vpliv onesnaženih voda na zdravje in kakovost življenja ljudi, s čimer bomo dosegli večjo osveščenost ljudi o pomenu enteričnih virusov v hrani in vodi in njihovem vplivu na zdravje. Z molekularno opredelitvijo manjših epidemij povzročenih s parenteralno prenosljivimi virusi ter z razjasnitvijo vzrokov naraščanja odpornosti na protivirusna zdravila bomo pomembno prispevali k razreševanju številnih problemov v zvezi s preprečevanjem pojavljanja in širjenja parenteralno prenosljivih virusnih okužb v Sloveniji.

SKLOP ZOONOZE: Rezultati raziskav bodo dovoljevali poznavanje biologije določenih zoonotskih agensov, njihovo ekologijo, epidemiologijo in njih pogostnost v določenih regijah Slovenije. Ti podatki so v pomoč raznim službam javnega zdravstva, ki skrbijo za preprečevanje in nadzor nad širjenjem nalezljivih bolezni pri nas. Le na osnovi pravilne in učinkovite diagnostike različnih zoonotskih agensov lahko učinkovito sodelujemo z Ministrstvom za obrambo (MORS) in nudimo strokovno svetovanje in ukrepanje v primeru napada z orožji ali sredstvi za množično uničevanje. Z nacionalno zbirko izolatov posameznih zoonotskih agensov, ki krožijo v Sloveniji, bomo prispevali k večjemu vedenju o razširjenosti in pogostnosti teh agensov in njihovih različic v Sloveniji.

## **ANG**

Part I: BAKTERIOLOGY: Monitoring of bacterial resistance in Slovenia is very important for treatment and prevention of infectious diseases. The results enable the design of focused empirical therapy in bacterial infections and the need for introduction and intensification of measures for prevention of infectious agent transmission. Studies allow reasonable use of antibiotics and are rudimentary for regulation of user access to various antimicrobial agents. Bacterial typing allows us to determine prevalence of clones, recognition of new clones with novel properties, a comparison of spread of clones in the country and between countries, and enables a proper design and implementation of measures to prevent transmission of infections. MSSA typing results suggest that MSSA strains are genetically more heterogeneous than MRSA. Some strains are more virulent and epidemic, as they occur throughout the territory of Slovenia. Typing results also show that neighboring countries harbor the same most prevalent specific MRSA types as Slovenia, which shows cross-border movement. The results of typing ESBL *Klebsiella pneumoniae* bacteria in Slovenian hospitals shows several clones which spread epidemically within and between hospitals.

Part II: IMUNOLOGY: Understanding of mechanisms which are used for survival in gastric mucosa by the bacterium *H. pylori* is important for development of new therapeutic approaches. Our findings on the effects of fungal components in the organic dust on the immune system will shed light on the importance of the fungi burden in the living environment. On the other hand, the controlled cultivation of certain fungi, rich in active polysaccharides in bioreactors, and their use as a dietary supplement, may be of great importance for biotechnology activity in Slovenia.

Part III: VIROLOGY: Research results of viral respiratory infections provide technical and economic optimization of viral diagnosis, the correct interpretation of laboratory results and review of the epidemiological situation in Slovenia, which is the basis for effective preventive measures. We will determine the importance of water resources in the exchange of different enteric viruses in nature and the influence of polluted water on health and quality of life, so that we achieve greater awareness of the importance of enteric viruses in food and water and their impact on health. The molecular definition of small epidemics caused by parenteral transmitted viruses, and by clarifying the causes of rising resistance to antiviral drugs will significantly contribute to solving many problems related to the prevention of the occurrence and spread of parenteral transmitted viral infections in Slovenia.

Part IV: ZOONOSES: Research results will increase knowledge of the biology of certain zoonotic agents, their ecology, epidemiology and their frequency in certain regions of Slovenia. These data are essential to various departments of public health, responsible for prevention and control of spread of infectious diseases in our country. Collaboration with the Ministry of Defence (MORS) is possible, only on the basis of exact and effective diagnosis of various zoonotic agents. Effective, exact and up to date methodology and data enable us to offer professional advice and action in the event of an

attack with weapons or agents for mass destruction. National database of individual zoonotic agents isolates circulating in Slovenia, will contribute to greater knowledge on the prevalence and distribution of these agents and their variations in Slovenia.

## **B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA**

### **4. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa**

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

**BAKTERIOLOŠKI SKLOP:** V letu 2009 smo zaključili prvo celostno molekularno epidemiološko raziskavo pomembnih bolnišničnih bakterij *Klebsiella pneumoniae*, ki izločajo beta-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL) v Sloveniji. Z rezultati te raziskave smo Slovenijo umestili na »evropski epidemiološki zemljevid« bakterij ki izločajo ESBL. Ugotovili smo, da se omenjena bakterija pojavlja endemsko v večini slovenskih bolnišnic in kaže kompleksno sestavo krožeče populacije z več klonalnimi izbruhi v nekaterih bolnišnicah. Rezultati raziskave bodo lahko pripomogli k načrtovanju učinkovitih postopkov za preprečevanje in zmanjševanje pojavljanja in širjenja teh pomembnih večkratno odpornih bakterij, ki že predstavljajo resen klinični problem.

Ker v zadnjih letih narašča število *E. coli*, ki izločajo betalaktamaze razširjenega spektra (ESBL) smo opravili analizo prisotnosti CTX-M betalaktamaz pri urinskih izolatih *E. coli*, ki izločajo betalaktamazo razširjenega spektra. Z multiplex PCR metodo smo ugotavljali prisotnost 5 glavnih skupin genov bla CTX-M (CTM-M grupa 1, CTX-M grupa 2, CTX-M grupa 8, CTX-M grupa 9, CTX-M grupa 25). Pri analizi 167 izolatov iz urina iz leta 2008, smo ugotovili, da je prevladujoča CTX-M grupa 1.

Okužbe sečil so velik zdravstveni in ekonomski problem. Raziskovali smo virulentne dejavnike uroseptičnih *E. coli* in ugotovili, da imajo uroseptični sevi *E. coli* iz filogenetske skupine B2 večji nabor dejavnikov virulence, so bolj občutljivi za antibiotike ter pogosteje povzročijo urosepso pri imunsko neoslabljenih bolnikih. Med sevi bolnikov z urosepso so bile najpogostejše fimbrije tipa I, ki jih je imelo 95 % sevov in fimbrije P. Zapis za vsaj enega od sideroforjev je imelo kar 99 % sevov, najpogostejši je bil zapis za aerobaktin, ki ga je imelo 91 % sevov. Zapise za kapsulo K1 je imelo 26 % in za K5 11 % sevov, gen *traT*, ki zagotavlja odpornost proti serumu pa 84 %. Med zapisi za toksine je dokazal zapis za usp pri 34 %, za alfa hemolizin pri 26 % in za citotoksični nekrotizirajoči faktor 1 pri 12 % sevov. Več kot polovica sevov je bila sposobnih tvoriti biofilm, 43 % sevov je proizvajalo kolicine. Kolicini, oz kombinacija sintetiziranih kolicinov, učinkovito (najučinkovitejše kolicin E7) inhibirajo rast uroseptičnih sevov, vendar se zelo hitro pojavi odpornost.

S tipizacijo *spa* smo ugotavljali število in frekvenco posameznih klonov med izolati *S. aureus* iz hemokultur na slovenskem nivoju v polletnem obdobju. V našem prostoru je bila med za meticilin občutljivimi *S. aureus* velika genetska heterogenost, saj je 45 izolatov spadalo v 29 *spa* tipov, večkrat se je pojavil *spa* tip t091, v sedmih bolnišnicah od 15 sodelujočih po vsej Sloveniji (pogost tudi v Avstriji, na Madžarskem, Nizozemskem). Če upoštevamo vse okužbe s *S. aureus*, je ta *spa* tip na 7. mestu po pogostnosti. Večkrat so se pojavili še t015, t005, t026, t116.

V letu 2009 smo retrospektivno zbrali podatke o odpornosti vseh fenotipsko različnih izolatov *S. aureus* - MRSA proti indikatorskim antibiotikom, ki smo jih osamili iz kliničnih kužnin zbranih v letih od 2006-2008. S fenotipsko analizo podatkov smo ugotovili da so se prevladujoči rezistenčni fenotipi

MRSA izolatov v preiskovanem obdobju razlikovali. V letu 2006 smo glede na variacije rezistenčnih fenotipov ugotovili 20 različnih fenotipov MRSA, prevladoval je rezistenčni fenotip (212 izolatov od skupaj 282 v letu 2006) odporen na betalaktamske antibiotike, ciprofloksacin (florokinolone), gentamicin in eritromicin. V letu 2007 smo ugotovili 20 različnih fenotipov in v letu 2008, 23 različnih fenotipov MRSA. V letih 2007 in 2008 je prevladoval rezistenčni fenotip odporen na betalaktame, ciprofloksacin (florokinolone), gentamicin, clindamicin in eritromicin, in sicer je bilo v letu 2007 takih izolatov 185 od skupaj 259 in v letu 2008, 139 od skupaj 240 izolatov MRSA. V letu 2008 opažamo tudi porast rezistenčnega fenotipa MRSA odpornega le na betalaktame, ciprofloksacin in clindamicin (51 izolatov od skupaj 240 v letu 2008), torej porast sevov MRSA, ki so občutljivi na gentamicin. Z genotipizacijo bi lahko ugotovili ali gre za ti. Barnim MRSA epidemični klon, ki ga je zaznal že Witte v Nemških bolnišnicah po letu 1997, o pojavu tega klona v bolnišnicah so poročali tudi iz Francije, Finske, Avstralije. Na osnovi analize rezistotipov smo ugotovili tudi, da so se med izolati MRSA hospitaliziranih bolnikov sporadično pojavljali tudi sevi CA MRSA (ang. community-acquired ali community-associated MRSA) z različnimi rezistotipi, zato predpostavljamo, da so v Sloveniji prisotni različni kloni CA MRSA, za razliko od ZDA kjer prevladuje en USA300 klon. S fenotipsko analizo podatkov lahko torej opredelimo trend gibanja okužb s CA MRSA in tudi natančno napovemo genotipe CA MRSA. Po poročanju Tonga in sod. in Popovicha in sod. je v Avstraliji, kjer so tako kot pri nas (vendar v večjem številu) prisotni različni sevi MRSA, ki niso večkratno odporni na antibiotike (nm-MRSA) najboljši napovednik za sledenje pojava CA MRSA sevov v okolju občutljivost na ciprofloksacin. Ugotovili smo, da tudi v Sloveniji med nm-MRSA v preiskovanem obdobju prevladujejo rezistenčni fenotipi, ki so občutljivi na ciprofloksacin, zato zaključujemo da je občutljivost na ciprofloksacin primeren napovednik za pojavnost CA MRSA tudi v našem okolju.

Raziskovali smo mehanizme odpornosti bakterij proti antibiotikom. Nekatere bakterije so postale odporne že proti večini antibiotikov, zaradi izdelovanja encimov, ki hidrolizirajo antibiotik, ali zaradi spremembe tarče, na katero antibiotik deluje, oz. drugih mehanizmov. Zato smo, skupaj s Fakulteto za farmacijo, kjer so sintetizirali nove protimikrobne spojine, ugotavljali občutljivost bakterij, tudi odpornih proti dosedanjim antibiotikom, za te spojine. Raziskovali smo občutljivost bakterij za benzoksazinske inhibitorje histidin kinaze in s tem sinteze peptidoglikana po Gramu pozitivnih bakterij. Nekatere od preiskovanih spojin so pokazale aktivnost proti bakterijam *Staphylococcus aureus* (občutljivim za meticilin in tudi proti odpornim proti meticilinu-MRSA), in *Enterococcus faecalis in faecium* (občutljivim za vankomicin in tudi proti odpornim proti vankomicinu-VRE).

Ugotavljali smo povezavo med porabo antibiotikov in razvojem odpornosti proti antibiotikom pri bakterijskih povzročiteljih bolnišničnih okužb. Z retrospektivnim spremljanjem bakterijske odpornosti in upoštevanjem uvedbe različnih režimov predpisovanja antibiotikov, smo preverjali učinkovitost različnih ukrepov za preprečevanje širjenja bakterijske odpornosti proti antibiotikom, uvedenih v bolnišnici. Ugotovili smo, da je ukrep predpisovanja antibiotikov, ki je pod izključnim nadzorom infektologov zelo učinkovit pri zmanjšanju porabe antibiotikov. (Beović B, Kreft S, Seme K, Čížman M. The impact of total control of antibiotic prescribing by infectious disease specialist on antibiotic consumption and cost. J Chemother. 2009; 21: 46-51.)

S sekvenčno analizo želimo tipizirati naše izolate *Chlamydia trachomatis* in s tem ustvariti zbirko genotipov, ki krožijo v slovenskem prostoru. V letu 2009 smo zbrali izolate bakterije *Chlamydia trachomatis* iz različnih kužnin bolnikov. Pripravili smo literaturo in razvili nove protokole za izvedbo metode PCR in pirosekveniranja. Uvedli smo identifikacijo genotipa bakterije *Chlamydia trachomatis* s pirosekveniranjem odsekov dveh variabilnih regij gena *ompA* in z uporabo genskih knjižnic. V 2009 smo pirosekvenčno metodo najprej validirali s primerjavo z vzorci z že znanim genotipom, in sicer s

sedmimi-standardnimi sevi in 40-timi izolati *C. trachomatis*, ki smo jih sekvenirali s klasično metodo po Sangerju. Za variabilni regiji 1 in 4 smo z metodo pirosekveniranja dobili 100% ujemanje rezultatov, ki smo jih pridobili s klasičnim sekveniranjem.

**IMUNOLOŠKI SKLOP:** Pri obrambi imunski sistem sprejme različne signale in se odzove na način, primeren nevarnosti, ki ogroža organizem. V različnih okoliščinah se razvijejo ustrezni efektorski mehanizmi, ki odstranijo nevarne dejavnike iz organizma. Dendritične celice (DC) so najučinkovitejše antigen predstavljajoče celice. Imajo osrednjo vlogo pri nastanku in uravnavanju antigensko specifičnega imunskega odziva. Ugotavljali smo, kako se dendritične celice, ki smo jih inkubirali z antigeni nekaterih oralnih bakterij, odzovejo s sintezo citokinov in obenem sprožijo diferenciacijo limfocitov T. Patogeneza okužbe želodca s *Helicobacter pylori* je odvisna od bakterijskih virulentnih dejavnikov in od imunskega odzivanja gostitelja. Ugotovili smo, da sevi *H. pylori* posameznikov, ki kljub primerni terapiji niso uspešno eradicali bakterije, povzročijo nastanek membranske oblike katepsina X pri *in vitro* stimuliranih celicah THP-1. Isti sevi so povzročili nastanek obsežne aktivacije limfocitov T in zmanjšanje količine izločenega IFN- $\gamma$ , ki je bistven za eradikacijo bakterije iz sluznice, ter tudi zmanjšano izločanje IL-12. Izpostavljenost organskemu prahu, v katerem so lahko tudi sestavine mikrobov kot so lipopolisaharid, beta-glukan in hitin, je lahko dejavnik tveganja za nastanek in razvoj pljučnih bolezni. Humane mononuklearne celice (MNC) iz periferne krvi zdravih dajalcev smo stimulirali *in vitro* z LPS, topnim in netopnim kurdlanom, cimosanom A in hitosanom, in v supernatantih kultur MNC merili vnetne citokine (TNF, IL-6, IL-12 in IL-10). Pri sočasni stimulaciji MNC z LPS in nekaterimi polisaharidi iz gliv smo dokazali značilno znižano sintezo IL-6, IL-10 in IL-12. Spremenjeno razmerje citokinov v primarnem vnetnem odzivu na organski prah, ki ga vdihavamo, lahko vpliva na antigensko specifičen imunski odziv. S citokinskimi odzivi humanih MNC na polisaharide, ekstrahirane iz micelija gobe *Ganoderma lucidum*, gojene v bioreaktorjih, smo ugotavljali, kako se humane imunske celice *in vitro* odzovejo na te snovi. Ugotovili smo, da polisaharidi iz micelija bolj spodbudijo vnetni citokinski odziv, ki je močnejši pri polisaharidnih frakcijah z večjo koncentracijo beta-glukanov.

**VIROLOŠKI SKLOP:** V letu 2009 smo se intenzivno raziskovalno ukvarjali z analizo in spremljanjem virusnih okužb dihal. V okviru doktorske disertacije, ki jo zaključuje mlada raziskovalka Tina Uršič, smo preučevali razširjenost bokavirusa v dvoletni kohorti hospitaliziranih otrok na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Rezultati nakazujejo, da je leta 2005 odkriti virus takoj za respiratornim sincicijskim virusom najpogostejši povzročitelj bronhiolitisa pri majhnih hospitaliziranih otrocih. Raziskava je pokazala, da so otroci okuženi z bokavirusom statistično značilno starejši od tistih okuženih z respiratornim sincicijskim virusom. Z uporabo kvantitativne metode PCR smo ugotovili, da je virusno breme odvisno od tega ali otrok boleha še za drugo sekundarno boleznijo. Posebej visoko virusno breme smo ugotovili pri nedonošenih otrocih.

Dokazali smo, da je bokavirus lahko pri otrocih samostojni povzročitelj zelo hudih okužb dihal, ki zahtevajo celo intenzivno zdravljenje in povzročijo življenje ogrožajoče stanje. Prvič smo bokavirus uspeli prikazati z elektronsko mikroskopijo z uporabo imunske elektronske mikroskopije.

Izvedli smo tudi dvomesečno obsežno študijo o pomenu virusnih okužb pri osebju in bolnikih hospitaliziranih v intenzivni enoti Infekcijske klinike Kliničnega centra v Ljubljani v sezoni okužb z virusom influence. Ugotovili smo, da so okužbe z virusi influence pri kritično bolnih zelo pogoste in povzročajo visoko smrtnost. Pogoste so bile tudi druge virusne okužbe, vendar brez vpliva na smrtnost bolnikov. Visoko prevalenco virusnih respiratornih okužb smo ugotovili tudi pri zaposlenih na oddelku za intenzivno zdravljenje.



V letu 2009 smo dokončali sistematično opredelitev podtipskih različic dveh pomembnih genotipov HPV: HPV-38 in HPV-6. Obe študiji sta bili narejeni na doslej največjem številu izolatov. Ugotovili smo, da obstaja vsaj 21 genomskih različic genotipa HPV-38 (prej poznani samo dve) in za ta genotip dokazali filogenijo, ki je značilna za pare genotip-podtip. Ugotovili smo, da obstaja vsaj 36 genomskih različic genotipa HPV-6. Nadalje smo ugotovili, da se ne-prototipske različice HPV-6a od prototipa HPV-6 razlikujejo po značilnih genetskih zapisih v štirih analiziranih genskih področjih in, da med izolati HPV-6 dokazanih tako v genitalnih bradavicah, kot v papilomih grla izrazito prevladujejo ne-prototipske različice HPV-6.

V prvi vzporedni raziskavi prevalence okužbe s HPV v dlačnih mešičkih, odvzetih iz treh anogenitalnih področij (osramja, modnika in predela okoli zadnjika) pri bolnikih s klinično vidnimi genitalnimi bradavicami na penisu in v dlačnih mešičkih, odvzetih na enakih področjih telesa zdravim osebam smo prvi dokazali da so dlačni mešički pomemben endogeni rezervoar alfa in beta HPV v področju spolovil. Z uporabo treh različnih genotipizacijskih metod smo dokazali prisotnost istega genotipa HPV in istih genotipskih različic HPV-6 in HPV-11 v tkivnih vzorcih genitalnih bradavic in dlačnih mešičkov pri večini bolnikov, vključenih v raziskavo.

V začetnem raziskovalnem obdobju smo začeli z razvijanjem novih metod za koncentracijo virusov iz okoljskih vzorcev in kužnin ter njihovo molekularno detekcijo. V zbranih vzorcih smo z znanimi molekularnimi metodami določili nekatere redke virusne povzročitelje gastroenteritisa, kot so sapovirusi in astrovirusi. Pri posameznih sevih smo začeli z molekularno in filogenetsko analizo genoma. Zbrali smo tudi večje število potencialno z virusi okuženih okoljskih vzorcev in kužnin, živali in bolnikov z gastroenteritisom pri katerih do sedaj znanih virusnih povzročiteljev z obstoječimi molekularnimi metodami nismo določili.

Raziskava proučevanja imunopatogeneze Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice (KKHM) , v katero smo vključili 70 bolnikov s KKHM, ki so bili med leti 2001 in 2006 zdravljeni na Kosovu, je glede na dostopno literaturo prva, ki proučuje medsebojni vpliv imunskih dejavnikov gostitelja in virusnega bremena na potek bolezni. Pri bolnikih s KKHM smo potrdili značilno povezavo med višjimi koncentracijami virusnega bremena in težjim potekom okužbe. Ugotovili smo, da koncentracije virusnega bremena  $10^8$  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.

**SKLOP ZOONOZE:** V okviru raziskovalnega programa smo v Laboratoriju za parazitologijo v letu 2009 zaključili raziskavo genetske pestrosti praživali *Cryptosporidium parvum* pri ljudeh in govedu v Sloveniji. V tej raziskavi smo na osnovi molekularnih metod (multilokusna genotipizacija) ugotavljali kolikšna je genetska pestrost kriptosporidijev vrste *C. parvum* pri bolnikih s kriptosporidizo v Sloveniji in proučevali kolikšno vlogo ima govedo pri okužbi ljudi s tem parazitom pri nas. Praživali iz rodu *Cryptosporidium* so za ljudi in živali patogeni paraziti. Povzročajo bolezen kriptosporidizo, ki se kaže v akutni ali kronični driski. Kužne oblike parazita so izredno odporne oociste, ki jih gostitelj izloča z blatom. Človek se z njimi okuži neposredno od okuženih ljudi in živali ali posredno z onesnaženo vodo in hrano. Uspešnega zdravila za zdravljenje kriptosporidioze ni, zato je zelo pomembno preprečevanje te okužbe. Z našo raziskavo smo ugotovili, da so bolniki s kriptosporidizo v Sloveniji večinoma okuženi z isto populacijo kriptosporidijev vrste *C. parvum* kot govedo, kar pomeni, da je prenos *C. parvum* med obema gostiteljema v Sloveniji pogost in da govedo v našem okolju predstavlja pomemben vir okužbe ljudi s to vrsto kriptosporidijev. Kot prvi smo pri človeku opisali okužbo s *C. parvum* iz družine podtipov III, ki je bila doslej opisana zgolj pri govedu. Na osnovi teh rezultatov smo prvič prikazali možnost prenosa okužbe s *C. parvum* iz družine podtipov III med

govedom in ljudmi. Rezultati, ki smo jih dobili na osnovi te raziskave, so prav tako pokazali, da med ljudmi v Sloveniji krožijo tudi kriptosporidiji vrste *C. parvum*, katerih gostitelj je izključno človek. S tem smo potrdili obstoj antropofilnih kriptosporidijev vrste *C. parvum* pri nas in pokazali, da k široki genetski pestrosti *C. parvum* pri nas prispevajo tudi ljudje sami. Raziskava ima velik pomen za razumevanje epidemiologije kriptosporididjev in za načrtovanje ustreznih ukrepov za preprečevanje širjenja kriptosporidioze pri nas.

V nadaljevanju raziskovalnega programa nameravamo v Laboratoriju za parazitologijo s pomočjo molekularno bioloških metod (multilokusna genotipizacija) genetsko opredeliti izolate praživali *Toxoplasma gondii* pri ljudeh s toksoplazmozo v Sloveniji. Parazit *Toxoplasma gondii* povzroča pri toplokrvnih živalih in človeku eno izmed najbolj pogostih in razširjenih parazitskih obolenj, toksoplazmozo. Pri zdravih ljudeh okužba s tem parazitom navadno ne povzroča težav. Pri ljudeh, ki imajo oslabilen imunski sistem, lahko bolezen poteka precej težje (prizadetost osrednjega živčevja, poškodbe na očeh, pljučih, srcu). O prirojeni toksoplazmozi govorimo, ko se ženska prvič okuži med nosečnostjo in toksoplazme po njenem krvnem obtoku okužijo plod, pri katerem povzročajo predvsem poškodbe na očeh in možganih. Dosedanje raziskave so pokazale, da klinična slika toksoplazmoze najverjetneje zavisi tudi od genotipa praživali *Toxoplasma gondii* s katerim se človek okuži, zato nas v okviru omenjene raziskave zanima korelacija med genotipom in klinično sliko, ki jo slovenski bolniki razvijejo ob okužbi s tem parazitom. Z raziskavo bomo podrobneje spoznali epidemiologijo parazita *Toxoplasma gondii* in pogostnost različnih genotipov pri slovenskih bolnikih z izraženo klinično sliko. Na osnovi pridobljenih rezultatov bomo pripomogli pri oblikovanju kazalcev razširjanja toksoplazmoze v Sloveniji in Evropi ter kazalcev tveganja za okužbo z posameznimi tipi parazita v različnih delih sveta.

Hantavirusi povzročajo kronične in asimptomatske okužbe pri svojih naravnih gostiteljih, malih sesalcih. V predhodnih študijah smo v Sloveniji dokazali prisotnost virusov Dobrava in Puumala v rumenogrli miši ter gozdni voluharici ter s hitrimi in občutljivimi metodami dokazali virusno breme v teh malih sesalcih, kar je dragocen podatek tako za študije ekologije kot patogeneze virusa. V zadnji študiji smo dokazali prisotnost virusa Tula v Sloveniji in sicer v več različnih vrstah malih sesalcev vrste *Microtus*, kar kaže da vrstna specifičnost le-tega virusa ni tako stroga. Ta študija nudi dodatne informacije, ki bodo pripomogle k razumevanju hantavirusne ekologije in patogeneze.

Epidemiološke študije kažejo, da se je v preteklih desetletjih incidenca klopnega meningoencefalitisa, v Sloveniji in drugod po Evropi, prostorsko in časovno spreminjala. Nihanja v incidenci so predvidoma posledica spremenljivosti dveh dejavnikov: gostote in prekuženosti prenašalca z virusom klopnega meningoencefalitisa ter stopnje izpostavljenosti humane populacije okužbi. V ta namen smo po standardizirani metodi mesečno štiri leta pobirali klope na sedmih lokacijah v Sloveniji, ki se med seboj razlikujejo po incidenci KME ter po nekaterih geografskih značilnostih (nadmorska višina, podnebje, biotop). Hkrati smo zbrali vremenske podatke, kot so temperatura, relativna vlažnost, količina padavin za izbrane lokacije. Iz zbranih in obdelanih podatkov smo dokazali povezavo in vpliv podnebnih dejavnikov na dinamiko ter gostoto kloпов ter posledično na incidenco klopnega meningoencefalitisa.

## **5. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev**

Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11)

V preteklem obdobju smo na posamičnih projektih glede na raziskovalne sklope programa realizirali vse zastavljene cilje, ki smo jih opredelili v prijavi programa. Zbiranje bakterijskih izolatov in podatkov o bolnikih; identifikacija in testiranje občutljivosti/odpornosti bakterijskih sevov, analiza kliničnih in epidemioloških podatkov, izbira primernih metod (PCR, PFGE, klasično sekveniranje), prenos novih metod (pirosekveniranje) v državo, priprava reagentov, uvajanje novih metod; izdelava eksperimentalnih modelov, ki naj bi s tehnološkega vidika potrdili možnosti za izvedbo raziskav; zbiranje sevov *H. pylori* izoliranih iz okuženih bolnikov, zbiranje vzorcev krvi bolnikov z nevrosifilisom in s sarkoidozo, vzorcev krvi kontrolnih skupin ter vzorce potencialnih biološko aktivnih snovi; zbiranje literature in pregled obstoječih protokolov za detekcijo človeških in živalskih virusov iz kužnin, hrane in vode; izdelava delovnih protokolov za detekcijo različnih virusov; testiranje zbranih virusnih sevov; genotipizacija; priprave na izdelavo podatkovne baze; priprava protokolov za detekcijo zoonotičnih agensov iz kužnin in vzorcev živali ter naravnih prenašalcev; terensko delo (zbiranje vzorcev v naravnem okolju). Sprotno poročanje o novih dognanjih na strokovnih srečanjih in v strokovni literaturi. Priprava letnega poročila o rezultatih dela.

## 6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa

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

Sprememb v načrtu raziskovalnega programa ni bilo.

## 7. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine

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

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

**Naslov:** Prisotnost CTX-M tipa beta-laktamaz z razširjenim spektrom delovanja med izolati bakterije *K. pneumoniae* iz slovenskih bolnišnic.

**Opis:** Med 177 izolatov bakterije *K. pneumoniae*, ki izločajo ESBL, ki so bili osamljeni pri bolnikih iz 11 slovenskih bolnišnic, je 34% izolatov iz 8 bolnišnic pripadalo v zadnjih letih v svetu najbolj razširjenemu podtipu CTX-M. Z elektroforezo v utripajočem polju in analizo razslojenih fragmentov smo omenjenih 60 CTX-M izolatov razvrstili v 11 sevov. V posameznih bolnišnicah smo ugotovili prisotnost številnih manjših in večjih izbruhov. *In vitro* smo dokazali visoko prenosljivost plazmidov, ki kodirajo encim CTX-M-15.

**Objavljeno v:** MEŠKO MEGLIČ, K., KOREN, S., PALEPOU, M.F., KARISIK, E., LIVERMORE, D.M., PIKE, R., ANDLOVIC, A., JEVERICA, S., KRIŽAN-HERGOUTH, V., MÜLLER-PREMUR, M., SEME, K., SLOVENIAN ESBL STUDY GROUP, WOODFORD, N. Nationwide survey of CTX-M-type extended-spectrum beta-

lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates in Slovenian hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 287-91. IF (2008): 4.716

**Tipologija:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 25391577

**Naslov (ANG):** Nationwide survey of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella pneumoniae* isolates in Slovenian hospitals

**Opis (ANG):** Among 177 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates collected from 11 Slovenian hospitals in 2005 and 2006, 60 (34%), from eight hospitals, harbored genes for CTX-M enzymes, with blaCTX-M-15 detected by sequencing. These 60 isolates comprised 11 pulsed-field gel electrophoresis-defined strains, with several clusters of closely related isolates. Plasmids encoding CTX-M-15 enzyme were highly transmissible.

**NASLOV:** Nevrofilni in monocitni indeks CD64, LPS-vezavni protein, PCT in CRP pri napovedovanju sepse kritično bolnih otrok

**OPIS:** Analizirali smo napovedne markerje za sepso (nevrofilni in monocitni CD64 indeks, LPS-vezavni protein, PCT in CRP pri kritično bolnih otrocih) in ugotovili, da pri dojenčkih do 6 mesecev najboljše napovedne rezultate kaže nevrofilni CD64 indeks, pri starejših otrocih pa sta enakovredna nevrofilni CD64 indeks in PCT.

**OBJAVLJENO V:** GROŠELJ-GRENC, M., IHAN, A., PAVČNIK-ARNOL, M., KOPITAR, A.N., GMEINER-STOPAR, T., DERGANČ, M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2009 Nov;35(11):1950-8. IF(2008): 5.055

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 26058457

**NASLOV (ANG):** Neutrophil and monocyte CD64 indexes, LPS-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children

**OPIS (ANG):** In this study, diagnostic accuracy of neutrophil and monocyte CD64 indexes (CD64in and CD64im) for sepsis in critically ill neonates and children was compared with that of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP). CD64in proved to be the best individual marker for bacterial sepsis in children, while in neonates the highest diagnostic accuracy at the time of suspected sepsis was achieved by LBP and 24 h later by CD64in.

**NASLOV:** Katepsin X prepreči učinkovit imunski odziv proti bakteriji *Helicobacter pylori*

**OPIS:** Katepsin X (KX) je cisteinska proteinaza, ki je v povečani meri prisotna v sluznici želodca, kronično okuženega s *H. pylori* (HP). Na modelu THP-1 celic, stimuliranih z antigeni HP, smo ugotavljali izražanje KX. Ugotovili smo, da HP izzove njegovo ekspresijo, pri tem pa se KX v membrani kolokalizira z Mac-1, pomembno adhezinsko molekulo za fagocitiranje bakterij. Hkrati KX razgrajuje membranski LFA-1, ki z vezavo na ICAM-1 limfocitov povzroči njihovo migracijo in aktivacijo. S tem smo pokazali na novo patogenetsko lastnost sevov HP, ki se razlikujejo v stopnji vzbujanja KX pri makrofagih.

**OBJAVLJENO V:** OBERMAJER, N., MAGISTER, Š., KOPITAR, A.N., TEPEŠ, B., IHAN, A., KOS, J. Cathepsin X prevents an effective immune response against *Helicobacter pylori* infection.

Eur J Cell Biol 2009;88(8):461-471. IF (2008): 3.955

**TIPOLOGIJA:** 1.01 – Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 2580849

**NASLOV (ANG):** Cathepsin X prevents an effective immune response against *Helicobacter pylori* infection

**OPIS (ANG):** Cathepsin X (CX), a cysteine protease, has been shown to regulate immune response by activating  $\beta$ -2 integrin receptors. In this study the level of CX was determined in THP-1 monocyte cells primed with *H. pylori* (HP) antigens isolated from subjects suffering from gastritis, who had either eradicated or not the disease after the antibiotic therapy. We show the diversity of the innate immune response to HP antigens leading to either successful eradication of the infection or chronic inflammation, revealing CX location and activity as a regulator of the effectiveness of HP eradication.

**NASLOV:** Prvi dokaz, da dlačni mešički predstavljajo pomemben rezervoar HPV pri bolnikih z genitalnimi bradavicami

**OPIS:** Z vzporedno preiskavo dlačnih mešičkov, odvzetih iz treh anogenitalnih področij (osramja, modnika, predela okoli zadnjika) pri bolnikih z vidnimi genitalnimi bradavicami na penisu, in dlačnih mešičkov, odvzetih na enakih področjih telesa zdravim osebam, smo prvi dokazali, da so dlačni mešički pomemben endogeni rezervoar  $\alpha$  in  $\beta$  HPV v področju spolovil. Z uporabo treh različnih genotipizacijskih metod smo dokazali prisotnost istega genotipa HPV in istih genotipskih različic HPV-6 in HPV-11 v tkivnih vzorcih genitalnih bradavic in dlačnih mešičkov pri večini bolnikov, vključenih v raziskavo.

**OBJAVLJENO V:** POLJAK, M., KOCJAN, B.J., POTOČNIK, M., SEME, K. Anogenital hairs represent an important reservoir of alpha-papillomaviruses in patients with genital warts. J Infect Dis 2009;199:1270-1274. IF (2008): 5.682

**TIPOLOGIJA:** 1.01 - Izvirni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 25489625

**NASLOV (ANG):** Anogenital hairs represent an important reservoir of alpha-papillomaviruses in patients with genital warts

**OPIS (ANG):** Human papillomaviruses (HPVs) were detected in 69 (43.7%) of 158 and in 7 (4.5%) of 155 anogenital hairs obtained from 53 patients with genital warts (GWs) and from 53 age-matched healthy control subjects, respectively. For 91.9% of patients, the same HPV genotype was identified in GWs and hairs from at least 1 sampling site (pubic, scrotal, or perianal region). Having GWs was found to be strongly associated with the presence in anogenital hairs of the HPV genotype causing the GWs (range of odds ratios, 13.0-20.0).

**NASLOV:** Hantavirusne okužbe v Evropi: od gostiteljev do velikega problema javnega zdravstva

**OPIS:** Pregledni članek o hantavirusih in okužbah, ki jih le-ti povzročajo v Evropi. V Evropi okužba s hantavirusi povzroča hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, endemično zoonozo, ki letno prizadene tudi več 10.000 ljudi. Bolezen povzročajo virusi iz rodu Hantavirus, družine Bunyaviridae, ki jim kot gostitelji služijo nekateri glodavci in žužkojedi. Kljub temu, da o prisotnosti protiteles proti

hantavirusom pri zdravih ljudeh poročajo iz vseh evropskih držav, kliničnih primerov bolezni ni zaslediti v vseh državah.

**OBJAVLJENO V:** HEYMAN, P., VAHERI, A., LUNDKVIST, Å., AVŠIČ-ŽUPANC, T. Hantavirus infections in Europe : from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7(2):205-217.

**TIPOLOGIJA:** 1.02 – Pregledni znanstveni članek

**COBISS.SI-ID:** 26548185

**NASLOV (ANG):** Hantavirus infections in Europe : from virus carriers to a major public-health problem

**OPIS (ANG):** In Europe, hantavirus disease or hemorrhagic fever with renal syndrome is an endemic zoonosis that affects tens of thousands of individuals each year. The causative agents are viruses of the genus Hantavirus, family *Bunyaviridae*, rodents and insectivores act as carriers. In all European countries there is a seroprevalence for hantaviruses in the general population but not all countries report cases. Here, we give an overview of the hantavirus situation in Europe.

#### **8. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine**

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

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

**NASLOV:** Spremembe v epidemiologiji Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice v jugovzhodni Evropi

**OPIS:** Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc je imela vabljeno predavanje na mednarodni konferenci o porajajočih in ponovno porajajočih se nalezljivih boleznih v srednji in južni Evropi, ki jo je organiziral National Institute of Health v Sofiji, v sklopu 2 urnega simpozija »Epidemiologija virusnih hemoragičnih mrzlic v vzhodni Evropi«. V preglednem predavanju je predstavila epidemiologijo, ekologijo in virologijo Krimsko-Kongoške hemoragične mrzlice, s poudarkom na KKHM na Kosovu, kjer je prikazala tudi lastne preliminarne rezultate študije imunopatogeneze te bolezni.

**ŠIFRA:** B.04 vabljeno predavanje

**OBJAVLJENO V:** AVŠIČ-ŽUPANC, Tatjana. Changing epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in South-Eastern Europe : Emerging and Re-Emerging Infectious Disease in Central and Eastern Europe Conference, 22. September 2009, Sofia. 2009.

**TIPOLOGIJA:** 3.16 – Vabljeno predavanje na konferenci brez natisa

**COBISS.SI-ID:** [26548953](https://www.cobiss.si/urn:nbn:si:coibis:26548953)

**NASLOV (ANG):** Changing epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in South-Eastern Europe

**OPIS (ANG):** Invited lecture at the International conference Emerging and Re-Emerging Infectious Disease in Central and Eastern Europe Conference, organized by National Institute of Health, was presented during the two-hour official symposium »Epidemiology of VHF in Eastern Europe». Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc presented a review of epidemiology, ecology and virology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, focusing on CCHF in Kosovo and presenting their preliminary results of studies done on immunopathogenesis of the disease.

**NASLOV:** Virusne okužbe centralnega živčnega sistema: spremembe v epidemiologiji virusnega encefalitisa po svetu

**OPIS:** Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc je imela vabljeno predavanje na 19. Evropskem kongresu klinične mikrobiologije in infekcijskih bolezni (ECCMID), največjem letnem srečanju evropskih mikrobiologov in infektologov, v sklopu 2 urnega simpozija »Virusne okužbe centralnega živčnega sistema«. V preglednem predavanju je predstavila epidemiologijo in ekologijo najpomembnejših virusnih povzročiteljev okužb centralnega živčevja s poudarkom na povzročiteljih, ki so pomembnejši v evropskem prostoru (virus klopnega meningoencefalitisa, virus doline Zahodnega Nila, virus Sandfly).

**ŠIFRA:** B.04 vabljeno predavanje

**OBJAVLJENO V:** AVŠIČ-ŽUPANC, Tatjana. Viral infections of the central nervous system : changing epidemiology of viral encephalitis in the old world : 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), May 18, 2009 Helsinki. 2009. ([http://registration.akm.ch/2009eccmid\\_einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=91419&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=94&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/2009eccmid_einsicht.php?XNABSTRACT_ID=91419&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=94&XNMASKEN_ID=900))

**TIPOLOGIJA:** 3.16 – Vabljeno predavanje na konferenci brez natisa

**COBISS.SI-ID:** 26548697

**NASLOV (ANG):** Viral infections of the central nervous system : changing epidemiology of viral encephalitis in the old world

**OPIS (ANG):** Invited lecture at the 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), the most important annual meeting of European clinical microbiologists and infectologists, was presented during the two-hour official symposium »Viral infections of the central nervous system«. Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc presented a review of epidemiology and ecology of viral infections of the central nervous system, focusing on viruses present in Europe (tick-borne encephalitis virus, West Nile virus, sandfly fever virus).

**NASLOV:** Okužbe osrednjega živčevja : [zbornik predavanj]

**OPIS:** 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.

**ŠIFRA:** C.07 drugo uredništvo

**OBJAVLJENO V:** AVŠIČ-ŽUPANC, T. (ur.), JEREB, M. (ur.), KOREN, S. (ur.), MÜLLER-PREMRU, M. (ur.), PETROVEC, M. (ur.), ŠVENT-KUČINA, N. (ur.). Okužbe osrednjega živčevja : [zbornik predavanj]. Med Razgl 2009;48 Suppl 5.

**TIPOLOGIJA:** Sekundarno avtorstvo - urednik

**COBISS.SI-ID:** 26595801

**NASLOV (ANG):** Infections of the central nervous system : [lecture book]

**OPIS (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, infectology and neurology specialists from Slovenia.

**NASLOV:** Ugotavljanje stabilnosti plazmidnega in beljakovinskega profila ter analiza nenavadnih plazmidov bakterije *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

**OPIS:** Mentorstvo doktorandu, ki v svoji nalogi opisuje, da plazmidne in beljakovinske profile bakterije *Borrelia burgdorferi sensu lato*, ki med dolgotrajnim gojenjem v *in vitro* pogojih izgubi nekatere plazmide.

**ŠIFRA:** 2.08

**OBJAVLJENO V:** Ugotavljanje stabilnosti plazmidnega in beljakovinskega profila ter analiza nenavadnih plazmidov bakterije *Borrelia burgdorferi sensu lato* : *doktorska disertacija* Ljubljana: [U. Glinšek], 2009. XIX, 150, [6] f., ilustr., preglednice.

**TIPOLOGIJA:** D.09

**COBISS.SI-ID:** [248181760](#)

**NASLOV (ANG):** Stability of plasmid and protein profile and analysis of unusual plasmids of *Borrelia burgdorferi sensu lato*

**OPIS (ANG):** Tutoring the doctoral fellow where protein and plasmid profiles of bacteria *Borrelia burgdorferi sensu lato* were investigated.

## 9. Drugi pomembni rezultati programske skupine

Navedite rezultate raziskovalnega programa v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 ali 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki.

C.04 Uredništvo mednarodne revije – Prof. dr. Mario Poljak: Urednik (Editor) mednarodne revije *Acta Dermatovenerologica APA*. *Acta Dermatovenerologica APA* je relativno mlada znanstvena revija, ki objavlja originalna znanstvena dela predvsem s področja dermatologije in spolno prenosljivih bolezni. Po trdem večletnem delu glavnega in vseh drugih urednikov in je revija leta 2005 postala prva in zaenkrat edina medicinska revija, ki so jo ustanovili slovenski raziskovalci in ki jo citira Pubmed/Medline.

D.02 Ustanovitev mednarodnega izobraževalnega laboratorija – V 2009 je European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo (IMI), kjer



delajo raziskovalci programske skupine sprejel med evropske izobraževalne centre na področju mikrobiologije. S članstvom med ESCMID-ovimi centri je izkazana odličnost na področju klinične mikrobiologije na evropskem nivoju .

D.10 Pedagoško delo – člani naše raziskovalne skupine aktivno sodelujejo pri izvedbi pouka kot nosilci predmetov, predavatelji in/ali asistenti pri vajah na dodiplomskih študijih medicinske fakultete, biotehniške fakulteti, fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo, fakultete za farmacijo, ter podiplomskih študijih biomedicine in bolnišnične higijene. Poleg tega so tudi koordinatorji specialističnega študija medicinske in klinične mikrobiologije.

F.34 Svetovalna dejavnost – Prof. dr. Mario Poljak: Ocenjevalec predlaganih evropskih raziskovalnih projektov s področja raka poslanih na odprti razpis Evropske komisije v okviru 7 okvirnega raziskovalnega programa (7<sup>th</sup> Framework Programme for - FP7); področje: Cancer; tema: "Translational research on cancers with poor prognosis".

F.32 Mednarodni patent - Kesteli B., Filipič B., Šooš E. (2009): Ways of use of natural extracts of Holocene minerals and Interferons on the growth of neoplastic cells (in Croatian) IPO; Republic of Croatia, Patent No: P20080400A

#### 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov

Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR

Vrsta izobraževanja	Št. mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- doktorati	5	3
- specializacije	1	
Skupaj	6	3

#### 11. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Št. doktorjev	Št. magistrrov	Št. specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	4		1
- gospodarstvo			
- javna uprava			

- drugo	1		
Skupaj	5		1

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

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	
- podoktorandi iz tujine	
- študenti, doktorandi iz tujine	1
Skupaj	1

## 13. Vključenost v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v letu 2009

Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki

### Evropski projekti FP:

EDEN - Emerging Disease in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Contract No. 010284) (T. Avšič-Županc)

PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and Safety (Contract No. 007081) (T. Avšič-Županc)

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

RiViGene - Genomic inventory, forensic markers. – FP6 SSPE-CT-2005-022639 (T. Avšič-Županc)

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)

Maramaii - 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-Županc)

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

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

### Mednarodni projekti:

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

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](http://www.earss.rivm.nl))

**Bilateralni projekti:**

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

BI-HR/07-08-009 - Nova rikecija iz skupine vročic izolirana iz klopotov *Haemaphysalis sulcata* (D. Duh)

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

**Mednarodna sodelovanja:**

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

**14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki so v letu 2009 potekali izven financiranja ARRS**

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

**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-Županc)

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

**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-Županc)

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

**15. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanje v projektih okvirnih programov EU) v letu 2009**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije, na podlagi 13. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega

programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki.

Dodatna sredstva dodeljena zaradi mednarodnega sodelovanja v okviru EU smo uporabili predvsem za materialna sredstva in investicijska sredstva pri raziskavah izključno vezanih na ustrezne projekte 6. okvirnega evropskega programa: EDEN - Emerging Disease in a Changing European Environment - FP6 IP GOCE (Contract No. 010284); PathogenCombat - Control and Prevention of Emerging and Future Pathogens - FP6 IP Food Quality and Safety (Contract No. 007081); ICTTD-3 - Integrated Consortium on Ticks and Tick-borne disease - FP6 CA INSERA-INCO (Contract No. 510561); RiViGene - Genomic inventory, forensic markers. – FP6 SSPE-CT-2005-022639; EuropeHIVResistance FP6-LSHP-CT-2006-518211; Maramaii - Development of Innovative and Healthful Marama Bean (*Tylosema esculentum*) Products Targeting Niche Markets - FP6 INCO (Project No. 032059), kjer raziskovalci programske skupine Odnosi parazitskega obstajanja sodelujejo kot partnerji.

#### **16. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi povečane raziskovalne aktivnosti v Republiki Sloveniji in EU v letu 2009**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi povečane raziskovalne aktivnosti v Republiki Sloveniji in EU (na podlagi 15a. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki

Programska skupina ODNOSI PARAZITSKEGA OBSTAJANJA je zaradi pojava novega virusa influence H1N1, ki je povzročil pandemijo gripe v let 2009-2010, dopolnila program načrtovanih raziskav predvsem v VIROLOŠKEM SKLOPU programa. Posamezni raziskovalci na programu so del študije, ki preučuje virusne okužbe dihal, dopolnili tako, da poleg vseh nedavno odkritih respiratornih virusov zdaj preučujejo tudi trenutni pandemični virus gripe. Preučevanje poteka tako iz epidemiološkega, kakor tudi iz virološkega vidika. Z načrtno študijo in uporabo najsodobnejših molekularnih metod želimo prvič pridobiti vpogled v molekularno epidemiološko situacijo na področju razširjenosti pandemične oblike virusa influence, kakor tudi vseh ostalih respiratornih virusov. Podatki o etiologiji bi morali odločilno vplivati na diagnostično in terapevtsko strategijo pri obravnavi teh okužb.

#### **17. Opisno poročilo o porabi sredstev, pridobljenih na podlagi dodatnega letnega sofinanciranja zaradi sodelovanja v pedagoškem procesu v letu 2009**

Izpolnijo izvajalke raziskovalnega programa, prejemnice sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi sodelovanja v pedagoškem procesu (na podlagi 14. čl. Pravilnika o ocenjevanju in financiranju raziskovalnih in infrastrukturnih programov). Izvajalka, ki je na podlagi pogodbe prejela sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev

pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bile v okviru raziskovalnega programa prejemnice sredstev različne izvajalke, vsaka pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsako izvajalko, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 2.000 znakov vključno s presledki.

V programski skupini ODNOSI PARAZITSKEGA OBSTAJANJA, ki obsega veliko število raziskovalcev, ki raziskujejo številna področja mikrobiologije in imunologije, sodelujejo tudi pedagoški delavci, učitelji na UL-MF. Jernej Logar vodi znotraj raziskovalnega programa SKLOP ZOONOZE, kjer proučujejo vpliv različnih biotskih, abiotskih in antropogenih dejavnikov na širjenje zoonotičnih mikroorganizmov. Srečko Koren vodi raziskave znotraj VIROLOŠKEGA SKLOPA, kjer med drugim proučujejo različne humane enteritične viruse. Ugotoviti želijo kakšen je pomen različnih vodnih virov pri kroženju nekaterih enteričnih virusov v okolju. Vladimir Kotnik vodi raziskavo v IMUNOLOŠKEM SKLOPU, kjer se ukvarjajo s preučevanjem nastanka nevrosifilisa. Ugotavljajo ali je lahko poškodba možganskih ovojnic in monžganovine posledica aktivacije komplemента. Tatjana Avšič-Županc, je vodja celotnega raziskovalnega programa in hkrati vodi raziskave v VIROLOŠKEM SKLOPU, kjer preučujejo patogenezo hemoragičnih mrzlic. Študirajo povezavo med koncentracijo nekaterih vnetnih in regulatornih citokinov, s specifičnim protitelesnim odzivom bolnikov, ter virusnim bremenom (koncentracija virusa) glede na potek in izhod bolezni.

Omenjeni raziskovalci programa Odnosi parazitskega obstajanja so priznani in uveljavljeni vodje-raziskovalci, ki s svojimi sodelavci in raziskovalnim delom programske skupine znatno vplivajo tudi 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). V sklopu dodiplomskega študija je v minulih letih v laboratorijih MF-IMI, pod mentorstvom raziskovalcev programske skupine, opravilo diplomsko delo 18 študentov. Učinki kvalitetnega dela raziskovalcev se poleg številnih objav kažejo tudi z mnogimi vabljenimi predavanji na domačih in mednarodnih srečanjih.

### **18. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi**

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 (na primer v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki.

Z rezultati molekularno epidemiološke raziskave pomembnih bolnišničnih bakterij *Klebsiella pneumoniae*, ki izločajo beta-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL) v Sloveniji, smo Slovenijo umestili na »evropski epidemiološki zemljevid« bakterij ki izločajo ESBL. Rezultati študije bodo lahko nedvoumno osnova pri načrtovanju učinkovitih postopkov za preprečevanje in zmanjševanje pojavljanja in širjenja teh pomembnih večkratno odpornih bakterij, ki že predstavljajo resen klinični problem.

Rezultati analize ugotavljanja povezave med porabo antibiotikov in razvojem odpornosti proti antibiotikom pri bakterijskih povzročiteljih bolnišničnih okužb so vsekakor osnova za sprejem novih doktrin predpisovanja antibiotikov in nadzora njihove uporabe. Z retrospektivnim spremljanjem bakterijske odpornosti in upoštevanjem uvedbe različnih režimov predpisovanja antibiotikov, smo preverjali učinkovitost različnih ukrepov za preprečevanje širjenja bakterijske odpornosti proti

antibiotikom, uvedenih v bolnišnici. Ugotovili smo, da je ukrep predpisovanja antibiotikov, ki je pod izključnim nadzorom infektologov zelo učinkovit pri zmanjšanju porabe antibiotikov.

**19. 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.**