

A. Strateški in dolgoročni cilji prejemnika, ukrepi za njihovo doseg, ciljne in izhodiščne vrednosti ter kazalniki prejemnika, s katerimi spremlja doseganje ciljnih vrednosti

Opis

1. INSTITUCIONALNI STEBER FINANCIRANJA (ISF-O), Infrastruktura dejavnost

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik je vodilni zavod na področju pulmologije, astme, pljučnega raka, tuberkuloze in druge respiratorne mikrobiologije ter alergologije v Sloveniji, tako na nivoju raziskovanja in poučevanja, kot na nivoju zdravljenja bolnikov.

Raziskovalna dejavnost se infrastrukturno deli na:

- a) predklinično, ki se izvaja v štirih laboratorijih: Laboratoriju za citologijo in patologijo, Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Laboratoriju za mikobakterije in Laboratoriju za respiratorno mikrobiologijo.
- b) klinično dejavnost, to so diagnostika, zdravljenje ter podporne zdravstvene dejavnosti (kot so klinična farmacija, psihološka podpora in paliativa), ki se izvajajo v kliničnih in drugih enotah zdravstvene dejavnosti.
- c) epidemiološko dejavnost, se izvaja na Registru tuberkuloze Republike Slovenije, na Kliničnem registru bolnikov z rakom pljuč in registru bolnikov s hudo heterogeno astmo – Centralni Register SHARP –.

Taka infrastruktura raziskovalne dejavnosti Klinike Golnik omogoča učinkovit translacijski prenos znanja in novih metod iz predkliničnih raziskav v klinično dejavnost. Ta infrastruktura zagotavlja izjemno dobro podporo vsem raziskovalnim dejavnostim, ki se izvajajo na kliniki. Njen nadaljnji razvoj bo ključen za mednarodno konkurenčno raziskovalno dejavnost Univerzitetne klinike Golnik.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik se kot vodilna ustanova na infrastrukturnem področju pri svojem raziskovalnem delu povezuje z Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani (J3-2532) in v Mariboru, klinikami in inštituti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (J3-3072) in Maribor, Onkološkim inštitutom, Inštitutom Jožefa Stefana, Kemijskim inštitutom, Biotehniško fakulteto Univerze v Ljubljani, Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani, Fakulteto za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani (J3-2532). Klinika se aktivno vključuje tudi v mednarodne projekte ter pri svojem raziskovalnem delu sodeluje s priznanimi mednarodnimi institucijami, med drugimi z National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAD (ZDA), Imperial College London (Velika Britanija), Medizinische Universität Wien in Universitätsklinikum AKH Wien (Avstrija).

Infrastrukturni steber je omogočil tudi večjo integracijo Klinike Golnik v slovensko raziskovalno dejavnost. Tako smo se partnersko, v okviru novih zgoraj opisanih ARIS projektov povezali z Onkološkim inštitutom Ljubljana (J3-50110, V3-2321); Univerzo v Ljubljani, Fakulteto za farmacijo (J3-50099), Biotehniško fakulteto (J3-50114); Inštitutom "Jožef Stefan" (J2-4451) in Nacionalnim inštitutom za biologijo (J3-4516). Infrastrukturni program je omogočil tudi večjo mednarodno vpetost Klinike Golnik v raziskovalno dejavnost saj smo, ob podpori naše raziskovalne infrastrukture in v okviru zgoraj omenjenih člankov sodelovali z Supranational Reference Laboratory for Mycobacteria, Borstel, Nemčija; Imperial College London, Velika Britanija, NIH/NIAID Bethesda, Maryland; University Of California San Diego Medical Center Hillcrest, ZDA; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Nemčija; Mary H. Weiser Food Allergy Center, Michigan, ZDA; Cincinnati Children's Hospital Medical Center, ZDA; Allgemeines Krankenhaus Wien, Avstrija; Medical University of Graz, Avstrija ter GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network); Evropsko respiratorno združenje (ERS) in Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (EORTC). V letu 2024 smo pridobili tudi Horizon Europe projekt EUnetCCC.

1.1 Genetski sklop - Sekvenciranje naslednje generacije in tarčna genska terapija

Uporaba genetskih metod za diagnostiko in terapijo je v porastu, predvsem na račun razvoja sekvenciranja naslednje generacije (NGS) in tarčne genske terapije. Namen tega sklopa bo zagotoviti raziskovalcem Klinike Golnik vso potrebno opremo ter strokovno znanje za izvajanje NGS vključno z bioinformatiko analizo kompleksnih rezultatov sekvenciranja.

1.2 Genetski sklop - Celična kultivacija

Drugi namen tega sklopa je vzpostaviti infrastrukturo za raziskave na nivoju celičnih kultur saj tarčne genske terapije temeljijo na spreminjanju izbranih genov in je za inicialni razvoj ter testiranje novih genskih terapij potrebno delo s celicami, vključno z 2D in 3D celičnimi kulturami. V tem sklopu bosta pomembna tudi nadaljnji razvoj pretočne citometrije in vzpostavitev različnih sistemov za avtomatizirano celično selekcijo in izolacijo.

1.3 Translacijski sklop

Translacijski sklop bo temeljil na infrastrukturi, ki bo omogočila, da se znanje, ki se pridobi v predkliničnem delu celostno in učinkovito prenese v klinični del. Zelo pogosto se predklinične raziskave začnejo tudi na pobudo s strani kliničnega dela, predvsem povezanega s težjimi primeri in/ali kompleksno patologijo. Pri tem bo ključno, da se vzpostavi čim tesnejša povezava med raziskovalci na nivoju predkliničnega in kliničnega dela s pomočjo kontinuiranega izobraževanja ter specializiranega osebja, ki skrbi za integracijo na različnih nivojih, tako strokovnih, tehničnih, organizacijskih, etičnih in poslovnih (intelektualna lastnina). Za optimalen prenos tega znanja je potrebno visoko usposobljeno osebje ter učinkovito komunikacijsko vozlišče, ki s pravilnimi usmeritvami informacij povezuje vse deležnike predkliničnega in kliničnega raziskovalnega procesa. Učinkovit translacijski sklop je temelj hitrega in dinamičnega odzivanja na procese, ki jih sodobno visoko konkurenčno mednarodno raziskovalno okolje nujno zahteva. Translacijski nivo je še posebej razvit v določenih mednarodnih institucijah, zato bomo integrirali določene koncepte, ki se uporabljajo za to integracijo, predvsem koncept projektne pisarne, ki integrira delo obeh dveh ključnih sklopov, torej predkliničnega in kliničnega. V ta namen bomo organizirali centralno hranjenje in obravnavo študijskih podatkov, pri čemer bomo upoštevali vse zakonske podlage, vključno s priporočili GDPR in centralnim upravljanjem z etičnimi vlogami ter dovoljenji.

V biomedicini je translacija trenutno ključna za razvoj novih diagnostičnih in prognostičnih metod ter protokolov in za razvoj novih terapevtskih pristopov. Trenutno gre sodobna medicina v personaliziran način zdravljenja, ki se večinoma izvaja z biološkimi zdravili kot so monoklonalna

protitelesa (mAb), CAR T-celična terapija pa tudi peptidna terapija in personalizirana vakcinacija bolnikov, ki temelji na neoantigenih. Ta sklop je torej ključen za prenos znanja in raziskav v praktično uporabo.

1.4 Epidemiološki sklop

Ključno infrastrukturo za učinkovito izvajanje epidemioloških raziskav so raziskovalni in klinični registri. V okviru raziskovalne dejavnosti Klinike Golnik želimo integrirati infrastrukturo, opremo in znanje štirih registrov: Register tuberkuloze Republike Slovenije, Klinični register bolnikov z rakom pljuč v Sloveniji, Register bolnikov s hudo heterogeno astmo – Centralni Register SHARP in nov register, ki je v procesu ustanavljanja, to bo Klinični register bolnikov z anafilaksijo v Sloveniji. Ta infrastruktura bo izjemno pomembna za boljšo integracijo med kliničnimi in predkliničnimi sklopi raziskav.

2. Upravljalška in podporna dejavnost

Upravljalška in podporna dejavnost je zelo pomembna za uspešen in učinkovit translacijski proces. Posebno pozornost bomo namenili razvoju projektne pisarne, ki opravlja pomembna dela na področju vodenja projektov in dejavnosti, ki so sestavni del stabilnega financiranja ter na področjih vezanih na pogodbeno razmerja (tudi pogodbe o prenosu materiala) ter medicinsko etiko. Projektna pisarna je tudi ključno vozlišče podatkov vezanih na programsko skupino ter habilitiranje raziskovalcev. Cilj je tako kadrovski, kot tudi strokovni razvoj projektne pisarne. Poleg projektna pisarne bo poudarek tudi na razvoju drugih podpornih služb kot so finančno-računovodska, kadrovska, pravna služba. Razvijali bomo tudi kadre za področje projektna koordinacije in druga potrebna strokovna dela.

3. PROGRAMSKI STEBER FINANCIRANJA (PSF-O), P3-0360

Programski steber financiranja Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik izvaja s programom P3-0360 »Celostna obravnava alergijskih bolezni in astme v Sloveniji: od epidemiologije do genetike«. Spodaj so opisani specifični strateški in dolgoročni cilji, načrt izvajanja in razvojni cilji programa.

3.1 WP 1: TEŽKA ASTMA

3.1.1 WP 1.1 PREOBLIKOVANJE DIHALNIH POTI PRI TEŽKI ASTMI

Strukturne spremembe dihalnih poti so temelj patogeneze težke astme. Pred kratkim so se pojavili novi interventni terapevtski pristopi, kot je bronhialna termoplastika, vendar natančen mehanizem delovanja te terapije ni poznan. Preučili bomo, kako ta terapija vpliva na strukturne spremembe dihalnih poti in imunološko dogajanje v pljučih ter kakšni so njeni dolgotrajni učinki.

3.1.2 WP 1.2 ENDOTIPI TEŽKE ASTME

Zadnje raziskave kažejo, da imajo različni bolniki s težko astmo različno imunološko ozadje oziroma astmatske endotipe. Zelo pomembno je poznavanje tega ozadja, saj le-ta vpliva na izbiro terapevtskega pristopa. Poleg tega je boljše razumevanje tega imunološkega ozadja pomembno za razvoj novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov.

3.2 WP 2: IgE SENZIBILIZACIJA IN ANAFILAKSIJA

3.2.1 WP 2.1 VLOGA BAZOFILCEV PRI ANAFILAKSIJI

V tem večjem WP bomo ugotavljali, kakšna je vloga bazofilcev pri anafilaksiji. Trenutno še velja prepričanje, da so za anafilaksijo ključni mastociti. Vendar naše preliminarne raziskave kažejo na izjemno pomembno in specifično vlogo bazofilcev. V ta WP bomo vključili dva različna klinična modela. Prvi model bo urgentni, kjer bomo spremljali bolnike, ki bodo v študijo vstopili preko urgentne ambulate v akutni fazi anafilaksije. V drugem modelu pa bomo spremljali spremembe med kontrolirano provokacijo za alergene, ki se bo izvajala v kliničnem okolju. Preučevali bomo tako bolnike, kjer je anafilaksija povzročena s pikom kože, kot tudi bolnike, kjer bo reakcijo sprožil alergen hrane ali pa zdravila. Ta del programa se bo izvajal skupaj z mednarodnimi partnerji.

3.2.2 WP 2.2 CELIČNA SENZITIVNOST IN SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA

Mehanizem kratkotrajne zaščite in vzpostavitve dolgotrajne tolerance pri zdravljenju s specifično imunoterapijo s strupi kože (VIT) je verjetno povezan s spremembo celične senzitivnosti bazofilcev in mastocitov.

3.2.3 WP 2.3 CELIČNA SENZITIVNOST IN TEŽA REAKCIJE

Trenutno ni nobenega laboratorijskega testa oziroma metode, ki bi lahko napovedala klinično težo sistemskih alergijskih reakcij. Na modelu alergij za arašide in modelu stranskih sistemskih zapletov med uvajanjem imunoterapije s strupi kože smo pred kratkim pokazali na možno vlogo povišane senzitivnosti bazofilcev. Sedaj želimo to potrditi še na kliničnem modelu reakcije po pikni koži na terenu.

3.3 WP 3: REKOMBINANTNI ALERGENI

3.3.1 WP 3.1 TESTIRANJE BIOLOŠKE AKTIVNOSTI REKOMBINANTNIH ALERGENOV

V okviru raziskovalnega programa Klinike Golnik že vrsto let testiramo biološko aktivnost rekombinantnih alergenov za različne tuje in slovenske raziskovalne institucije. Testiramo ga preko celotne krivulje celičnega odziva bazofilcev. Ti podatki so ključni za izdelavo ustreznih rekombinantnih diagnostičnih in imunoterapevtskih pripravkov.

3.3.2 WP 3.2 DIAGNOSTIČNA VREDNOST REKOMBINANTNIH ALERGENOV, POMEMBNIH ZA ANAFILAKSIJO

Pri slovenskih bolnikih bomo preučili diagnostično vrednost trenutno dostopnih rekombinantnih alergenov, povezanih z anafilaksijo. Osredotočili se bomo na tri področja opisana v načrtu izvajanja.

3.4 WP 4: BIOLOŠKE TERAPIJE

V zadnjih letih nove biološke terapije pomembno spreminjajo zdravljenje alergijskih in pljučnih bolezni. Kljub relativno visoki učinkovitosti se določeni bolniki nanje ne odzovejo. V tem WP se bomo osredotočili na imunološke in molekularne mehanizme, povezane z odzivom na biološko terapijo.

3.4.1 WP 4.1 ANTI IgE-TERAPIJA

Pred kratkim se je anti-IgE terapija s področja zdravljenja težke astme razširila tudi na področje zdravljenja kronične urtikarije. Predvideva se, da se bo anti-IgE terapija širila tudi na druga področja, povezana predvsem s sistemskimi zapleti med imunoterapijo.

3.4.2 WP 4.2 ANTI IL-5 TERAPIJA

IL-5 citokin je ključen za homeostazo in migracijo eozinofilcev. Eozinofilci so pomembne efektorske celice alergijskega vnetja. Še posebej so pomembni pri težki astmi eozinofilnega endotipa. To je poleg eozinofilnega ezofagitisa tudi ključno področje uporabe anti IL-5 terapije.

3.4.3 WP 4.3 ANTI TSLP TERAPIJA

TSLP je protein, ki ga izločajo nekatere epitelne celice in močno vpliva na Th2 imunski odgovor. Prav tako regulira razvoj različnih imunokompetentnih celic in predstavlja možno novo tarčno molekulo za zdravljenje astme.

3.5 WP 5: GENETIKA ALERGIJSKIH BOLEZNI

3.5.1 WP 5.1 GENETSKO OZADJE ANAFILAKSIJE

Anafilaksija je sistemska, življenje ogrožajoča alergijska reakcija z akutnim potekom. Incidenca anafilaksije je v porastu in verjetnost, da bo posameznik doživel vsaj eno anafilaktično reakcijo v življenju, je bila ocenjena na 2 %. Nekateri ljudje po stiku z alergenom, ki je drugim povzročil nastanek anafilaktične reakcije, doživijo le omejeno, lokalno reakcijo, spet tretji pa na isti alergen niti ne odreagirajo. Zaradi zgoraj naštetih dejstev je identifikacija bolnikov, ki bodo po stiku z alergenom doživeli anafilaktično reakcijo, ter razjasnitev mehanizmov nastanka te potencialno smrtno bolezni, ključnega pomena za boljše razumevanje in obvladovanje bolezni.

3.5.1.1 WP 5.1.1 PODVOJITVE GENA ZA TRIPTAZO TPSAB1

Triptaza je pomemben mediator anafilaksije, ki ga izločajo mastociti. Zapisi za triptazo se nahajajo v genih TPSAB1, TPSB, TPSD1 in TPSG1, ki so locirani na kromosomu 16. Zvišana triptaza v serumu se uporablja za potrditev diagnoze anafilaksije, nivo bazalne triptaze pa je povezan s tveganjem za težjo obliko anafilaktične reakcije. Ker na nivo bazalne triptaze vplivajo predvsem podvojitve gena za triptazo TPSAB1, bomo pri skupini 600 bolnikov z različno stopnjo reakcije/anafilaksije po pikih kože/krilcev in skupini 200 zdravih kontrol določili število kopij gena TPSAB1. V primeru, da se bodo podvojitve gena TPSAB1 izkazale kot dejavnik tveganja za anafilaksijo, bomo le-te določili tudi pri bolnikih z anafilaksijo po hrani in zdravilih.

3.5.1.2 WP 5.1.2 DOLOČITEV SOMATSKIH MUTACIJ POVEZANIH Z MASTOCITOZO

Mastocitoza je neoplastična bolezen, za katero je značilno kopičenje mastocitov v različnih organih in tkivih, kar ima za posledico sproščanje biološko aktivnih snovi, kot so histamin in triptaza. V patogenezo mastocitoze je vključen receptor KIT. Mutacije v genu C-KIT privedejo do kontinuirane aktivnosti tega receptorja in posledično nekontrolirane rasti mastocitov, zato so le-te najpogostejši vzrok za nastanek mastocitoze. Določitev mutacij, predvsem D816V, v genu C-KIT, je eden izmed diagnostičnih meril za mastocitozo. Z naprednimi in visoko senzitivnimi metodami, kot je digitalni PCR, pa je določitev prej omenjenih mutacij mogoča tudi v krvi bolnikov. Bolniki z mastocitozo imajo pogostejše hude sistemske preobčutljivostne reakcije, zato bomo v DNA izolirani iz periferne krvi pri skupini 600 bolnikov z različno stopnjo reakcije/anafilaksije po pikih kože/krilcev določili prisotnost mutacij v genu C-KIT. Na izbranem deležu bolnikov bomo mutacijo določili tudi v kostnem mozgu ter s tem primerjali senzitivnost metode. V primeru, da se bo določitev somatskih mutacij v genu C-KIT iz krvi izkazala kot dovolj senzitivna metoda ter dejavnik tveganja za anafilaksijo, bomo le-te določili tudi pri bolnikih z anafilaksijo po hrani in zdravilih.

3.5.2 WP 5.2 ANALIZA CELOTNEGA TRANSKRIPTOMA PRI ANAFILAKSIJI

Kljub temu, da je anafilaksija sistemska, življenje ogrožajoča reakcija z akutnim potekom, ki vključuje aktivacijo mastocitov in bazofilcev, natančen mehanizem poteka še ni povsem znan. Za boljše razumevanje mehanizmov, ki vodijo k potencialno smrtnim dogodkom, bomo s pomočjo sekvenciranja nove generacije izvedli analizo celotnega transkriptoma (sekvenciranje RNA) na vzorcih periferne krvi pri bolnikih med anafilaksijo (sprejetih v urgentno ambulantno ter med provokacijo z arašidi). Analizo transkriptoma bomo izvedli tudi na krvi mišk z različno stopnjo anafilaksije ter pri senzibiliziranih miškah brez anafilaksije.

3.5.3 WP 5.3 UGOTAVLJANJE KORELACIJE MED GENOTIPOM IN FENOTIPOM

V tem WP bomo ugotavljali genetsko ozadje, ki vpliva na različne fenotipe bolezni na primerih hereditarnega angioedema in astme.

3.5.3.1 WP 5.3.1 HEREDITARNI ANGIOEDEM, DOLOČITEV GENETSKEGA OZADJA, KI VPLIVA NA NASTANEK IN TEŽO BOLEZNI

Hereditarni angioedem (HAE) je redka, vendar življenje ogrožajoča bolezen. Kljub temu, da so že znani geni, ki so odgovorni za nastanek HAE, kot so SERPING1, F12, PLG in ANGPT1, obstaja še velika skupina bolnikov, pri katerih pa genetski vzrok bolezni še ni pojasnjen. Poleg tega tudi ni znano

genetsko ozadje, ki je odgovorno za veliko heterogenost teže bolezni. Genetske variante, ki bi lahko bile pojasnile heterogenost teže bolezni pri HAE, so lahko odgovorne tudi za nastanek ostalih podtipov od bradikininu odvisnih angioedemov. V ta namen bomo najprej bolnike s HAE iz Jugovzhodne Evrope (poleg Slovenije tudi Hrvaške, Bosne in Hercegovine, Srbije, Makedonije in Črne Gore) genotipizirali za prisotnost mutacij v, za HAE znanih genih, s sekvenciranjem po Sangerju. Nato bomo bolnike, pri katerih ne bomo odkrili genetskega vzroka, analizirali še z metodo sekvenciranja nove generacije (NGS). Poleg tega bomo z metodo NGS preučevali tudi povezavo med genotipom in fenotipom, najprej pri bolnikih s HAE, nato pa tudi pri bolnikih z ne-dednimi oblikami angioedema.

3.5.3.2 WP 5.3.2 DOLOČITEV GENETSKE HETEROGENOSTI ASTME

Astma sodi med najpogostejše kronične bolezni. V patogenezo astme, je poleg dejavnikov okolja vpletena tudi genetika, vendar pa kljub številnim raziskavam še vedno ne poznamo genov, ki bi z visoko gotovostjo napovedovali njen razvoj. Nadalje naj bi bil genetski ustroj posameznika povezan tudi z različnim odzivom na zdravljenje. To naj bi držalo ne le za tradicionalna protiastmatična zdravila (bronhodilatatorji, kortikosteroidi), ampak tudi za nova biološka zdravila, kot sta anti-IgE in anti-IL5. Ta WP bo usmerjen v iskanje farmakogenetskih označevalcev, s pomočjo katerih bi tak odziv na zdravljenje lahko napovedali. Zato bomo pri klinično dobro definiranih bolnikih z različnim odzivom na zdravljenje s protiastmatičnimi zdravili, z metodami alelne diskriminacije in NGS določili variante, ki bi lahko bile povezane s tem odzivom.

4. MLADI RAZISKOVALCI

Na Kliniki Golnik načrtujemo sočasno zaposlitev od treh do štirih mladih raziskovalcev.

Preglednica 1

Zap. št. cilja	Naziv strateškega in dolgoročnega cilja	Uvrstitev cilja uvrstitev cilja v kategorijo/e: (1) znanstvena odličnost, (2) družbeni in gospodarski vpliv, (3) mednarodna vpetost	Ukrep za dosego cilja	Kazalnik za spremljanje doseganja ciljne vrednosti	Izhodiščna vrednost (2022)	Ciljna vrednost (2027)	Komentar
1	INSTITUCIONALNI STEBER FINANCIRANJA (ISF-O), Infrastrukturna dejavnost	1, 2, 3	Na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik je trenutno aktivnih 59 raziskovalcev, ki delujejo v okviru stabilnega financiranja znanstvenoraziskovalne dejavnosti, ter projektov financiranih s strani ARIS. Infrastrukturni steber je omogočil ključno raziskovalno infrastrukturo in izjemno pomembno podstat za prijavljanje in izvajanje ARIS pa tudi mednarodnih, predvsem Horizon Europe projektov in visok nivo publiciranja.	Trenutni kazalniki so pridobljeni novi ARIS projekti, pridobljeni novi mednarodni projekti in publikacije v odmevnih mednarodnih revijah. Ti kazalniki so ključni za ocenjevanje znanstvene odličnosti infrastrukturnega stebra.	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno	Projekti so deljeni po sklopih v spodnjih komentarjih.
1.1	Genetski sklop - Sekvenciranje naslednje generacije in tarčna genska terapija	1	Vzpostavili bomo skupno opremo za izvajanje sekvenciranja (nabava aparatov za sekvenciranje naslednje generacije in strežniki z visoko procesorsko močjo), ki se bo uporabljala na vseh ključnih raziskovalnih področjih klinike (pulmologija, astma, pljučni rak, mikrobiologija in alergologija) s strani vseh štirih laboratorijev. - integracija sekvenciranja - integracija bioinformacijske poti.	Ohraniti tako visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno Število publikacij na ravni sklopa: 35	V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekta J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč in J3-50114, S preučevanjem celotnega genoma do razumevanja genetskega ozadja anafilaksije

					Število publikacij na ravni sklopa: 5		
1.2	Genetski sklop - Celična kultivacija	1	Oprema za celično kultivacijo vključno s primernimi prostori in oprema za analizo celic ter njihovo selekcijo in izolacijo. - integracija celične kulture - integracija opreme - integracija različnih postopkov in protokolov	Ohraniti tako visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 4	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 Število publikacij na ravni sklopa: 20	V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekte J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč; J3-50099, Nov terapevtski pristop za zdravljenje alergijskih bolezni, ki temelji na inhibiciji interakcije med epitopi in paratopi in J3-50110, Intratumorski elektroprenos mRNA: vzpostavitev metode in predklinični dokaz koncepta.
1.3	Translacijski sklop	2, 3	V okviru Oddelka za raziskovalno delo bomo vzpostavili projektno pisarno, ki bo delovala kot centralno stičišče projektnih podatkov ter informacij in omogočala bolj učinkovito izvajanje translacijskih raziskav. Projektna pisarna bo vodila tudi integracijo zakonodajnih sprememb in zahtev agencije. - podpora pri translacijskih raziskavah - integracija bazične, predklinične in klinične raziskovalne dejavnosti - vzpostavitev ustreznih informacijskih poti za integracijo in obdelavo podatkov translacijskih raziskav - spremljanje kazalnikov za kontrolo kvalitete in doseganje ciljnih vrednosti	Ohraniti tako visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij. Ohraniti visok nivo integracije projektne pisarne v translacijski sklop.	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 15	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 Število publikacij na ravni sklopa: 85	V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekte J2-4451, Plazemsko aktivirani nanomehurčki: Nov pristop za učinkovito razkuževanje endoskopov; J3-50099, Nov terapevtski pristop za zdravljenje alergijskih bolezni, ki temelji na inhibiciji interakcije med epitopi in paratopi; J3-50110, Intratumorski elektroprenos mRNA: vzpostavitev metode in predklinični dokaz koncepta in J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč. V letu 2024 smo pridobili tudi Horizon Europe projekt EUnetCCC. Projektna pisarna uspešno integrira raziskovalno dejavnost ter skrbi za zbiranje informacij in obdelavo projektnih podatkov translacijskega sklopa. Na raziskovalnih svetih klinike projektna pisarna redno poroča o znanstvenoraziskovalni dejavnosti. Projektna pisarna je pomembno vplivala pri izvajanju translacijskega sklopa.

1.4	Epidemiološki sklop	2, 3	Vzpostavitev centralne infrastrukture za epidemiološke raziskave. - integracija registrov in obdelave podatkov Epidemiološka dejavnost se je pokazala za izjemno pomembno v zadnjih letih, ko smo se soočili s pandemijami, zato jo bo potrebno še dodatno okrepiti. Okrepitev bo potrebna še posebej na področju pljučnega raka, ki je vodilni vzrok smrti za rakom tako globalno kot v Sloveniji.	Ohraniti tako visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 12	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 - število vzporedno pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 Število publikacij na ravni sklopa: 75	V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekt V3-2321, Priprava strokovnih podlag za z dokazi podprto in vzdržno uvedbo organiziranega populacijskega presajanja za pLjučnega raKA v Sloveniji (LUKA).
2	Upravljalna in podporna dejavnost	2, 3	Razvoj upravljalne in podporne dejavnosti bo potekal preko strokovnih izobraževanj in obiskov referenčnih izobraževalnih centrov tako doma, kot v tujini. Razvojni cilji so razvoj dinamične, prilagodljive ter visoko strokovne podpore translacijskemu procesu. Strokovna podpora ne bo skrbela le za translacijske procese znotraj klinike, ampak bo pomemben člen ciljanega odpiranja klinike v širši raziskovalni prostor, tako slovenski, kot mednarodni.	- podpora pri prijavi 2-4 ARIS / Horizon Europe / drugih primerljivih projektov letno - podpora pri pripravi poročil in druge potrebne dokumentacije pri vodenju vseh projektov - podpora pri pripravi etičnih vlog - obisk in izmenjava znanj ter izkušenj z vsaj enim primerljivim centrom letno - implementacija ZZrID - implementacija Načrta enakosti spolov - uvedba načel odprta znanosti	Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 - podpora pri pripravi poročil in druge potrebne dokumentacije pri vodenju vseh projektov - podpora pri	- podpora pri prijavi 2-4 ARIS / Horizon Europe / drugih primerljivih projektov letno - podpora pri pripravi poročil in druge potrebne dokumentacije pri vodenju vseh projektov - podpora pri pripravi etičnih vlog - obisk in izmenjava znanj ter izkušenj z vsaj enim primerljivim centrom letno - implementacija ZZrID - implementacija Načrta enakosti spolov - uvedba načel odprte znanosti	

					pripravi etičnih vlog		
3	PROGRAMSKI STEBER FINANCIRANJA (PSF-O), P3-0360						
3.1	WP 1: TEŽKA ASTMA						
3.1.1	WP 1.1 PREOBLIKOVANJE DIHALNIH POTI PRI TEŽKI ASTMI	1, 2, 3	Bolnikom, ki bodo zdravljeni z bronhialno termoplastiko, bomo natančno preučili strukturni in imunološki odziv na to terapijo. Skušali bomo ugotoviti, katere imunološke oziroma strukturne poti so povezane s pozitivnim odzivom na to terapijo in kakšni so vzroki, da so nekateri bolniki ne odzovejo na to terapijo. Bolnikom, ki bodo zdravljeni z bronhialno termoplastiko, bomo v pljučnih bioptatih in v drugih vzorcih preučili spremembe mRNA in mikro RNA. Zajeli bomo analizo celotnega transkriptoma, kar bo omogočilo natančno ugotavljanje sprememb genske ekspresije, povezanih s to terapijo.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 15	
3.1.2	WP 1.2 ENDOTIPI TEŽKE ASTME	1, 2, 3	Natančno bomo preučili vlogo efektorskih celic pri različnih bolnikih s težko astmo. Pri tem se bomo osredotočili na mastocite in bazofilce. Preučili bomo vlogo določenih limfocitnih subpopulacij pri bolnikih s težko astmo in pridruženo nosno polipozo. Osredotočili se bomo na CD3+CD4-CD8- dvojno negativne tkivne T celice in imunoregulatorne T limfocite.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 15	
3.2	WP 2: IgE SENZIBILIZACIJA IN ANAFILAKSIJA						
3.2.1	WP 2.1 VLOGA BAZOFILCEV PRI ANAFILAKSIJI	1, 2, 3	Preučili bomo, kakšna je povezava med številom bazofilcev v krvi in pojavom ter teži sistemске alergijske reakcije. To bomo preučili na obeh eksperimentalnih modelih, tako na urgentnem modelu kot tudi na modelu kontrolirane provokacije za alergene. Zanimalo nas bo, kakšna je povezava med gensko ekspresijo visoko afinitetnega IgE receptorja (FcεRI), karboksil peptidaze A3 (CPA3) in L-histadin dekarboksilaze (HDC) in pojavom ter teži sistemске alergijske reakcije. Preučili bomo, kakšna je povezava med bazofilnimi kemotaktičnimi faktorji CCL2, CCL5 in CCL11 in pojavom ter teži sistemске alergijske reakcije. Natančno bomo preučili, kakšna je možna diagnostična vloga merjenja CCL2 kemokina za potrditev klinične diagnoze anafilaksije. Te rezultate bomo primerjali z drugimi diagnostičnimi pristopi, vključno z merjenjem serumske triptaze. Dodatno bomo pri določenih bolnikih CCL2 meritve primerjali tudi s številom bazofilcev v krvi in genskim izražanjem visoko afinitetnega IgE receptorja. V in vitro pogojih bomo preučili, ali serum bolnikov z anafilaksijo inducira migracijo izoliranih bazofilcev. V tem kompleksnem eksperimentalnem modelu se bo	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 15	

			preučevala predvsem vloga kemokina CCL2, za katerega smo prepričani, da je ena ključnih molekul med anafilaksijo. Dodatno se bo preučilo ali z blokiranjem CCL2 oziroma CCR2 receptorja na bazofilcih preprečimo to migracijo. V tem eksperimentalnem modelu bomo preučil tudi ali aktivacija bazofilcev z alergenom v in vitro pogojih vpliva na nivo eksperimentalne migracije. Patogeno vlogo migracije bazofilcev bomo preverili na humaniziranih mišjih modelih anafilaksije. Osnovni cilj teh eksperimentov bo opredeliti, ali migracija rezultira v aktivaciji in degranulaciji bazofilcev v tarčnih organih.				
3.2.2	WP 2.2 CELIČNA SENZITIVNOST IN SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA	1, 2, 3	Razjasnili bomo vlogo inhibitornih faktorjev v povezavi s spremembami celične senzitivnosti ob vzpostavitvi kratkotrajne zaščite VIT s strupi kožekrilcev. Osredotočili se bomo predvsem na serumske faktorje, saj bi želeli vzpostaviti prognostični model, kjer bi uspešnost imunoterapije lahko napovedali z uporabo relativno preprostega laboratorijskega testa. V obsežni študiji želimo klinično ovrednotiti naše preliminarne ugotovitve, da je za vzpostavitev tolerance pri VIT s strupi kožekrilcev ključen padec senzitivnosti bazofilcev. Vzpostavili smo dolgotrajno multicentrično študijo dveh centrov (Avstrija in Slovenija), kjer spremljamo senzitivnost pred in eno leto po zaključku VIT.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 15	
3.2.3	WP 2.3 CELIČNA SENZITIVNOST IN TEŽA REAKCIJE	1, 2, 3	Primerjali bomo težo reakcije po piku kožekrilcev s senzitivnostjo bazofilcev in drugimi imunološkimi parametri v pediatrični populaciji. Primerjali bomo tudi težo reakcije po piku kožekrilcev s senzitivnostjo bazofilcev in drugimi imunološkimi parametri v odrasli populaciji.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 3 - 6	
3.3	WP 3: REKOMBINANTNI ALERGENI						
3.3.1	WP 3.1 TESTIRANJE BIOLOŠKE AKTIVNOSTI REKOMBINANTNIH ALERGENOV	1, 2, 3	Preko celotne krivulje celičnega odziva bazofilcev bomo pri jasno definiranih bolnikih ugotavljali alergogeno aktivnost določenih rekombinantnih alergenov. Te determinante so pridobljene v različnih ekspresijskih sistemih (prokariotski ali evkariotski) in imajo različnost IgE reaktivnost ter različno biološko aktivnost (nekatero niso alergogene). Načrtovano je testiranje novih rekombinantnih alergenov za strup Polistes in čebele ter za različne oreščke, predvsem arašide, in za različne inhalacijske alergene (predvsem pršica in epitelij mačke).	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 12	
3.3.2	WP 3.2 DIAGNOSTIČNA VREDNOST REKOMBINANTNIH ALERGENOV, POMEMBNIH ZA ANAFILAKSIJO	1, 2, 3	Prvo področje so rekombinantni alergeni, povezani s strupom čebele. Drugo področje so rekombinantni alergeni hrane, kjer se bomo osredotočili na vlogo hrabrenih proteinov in LTP-ja. Tretje zelo pomembno področje pa bo področje idiopatske anafilaksije. To so anafilaktične reakcije, kjer sprožilec ni poznan. Pri teh bolnikih bomo testirali različne »alergo čipe«. To so proteinske mikromreže, na	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 5 - 10	

			katerih lahko istočasno določamo specifične IgE za več kot sto različnih rekombinantnih alergenov.				
3.4	WP 4: BIOLOŠKE TERAPIJE						
3.4.1	WP 4.1 ANTI IgE-TERAPIJA	1, 2, 3	Ker kronična urtikarija ni alergijska bolezen, mehanizem delovanja omalizumaba pri zdravljenju te bolezni ni jasen, zato bomo preučili celične spremembe na nivoju bazofilcev in mastocitov pri bolnikih s kronično urtikarijo med zdravljenjem z anti-IgE terapijo. Pri teh bolnikih bomo merili spremembe receptorja FcεRI in IgE protiteles na površini bazofilcev ter mastocitov. Ugotavljali bomo tudi, če med samo terapijo pride do sprememb v migraciji bazofilcev iz periferne krvi v kožo. V tem eksperimentalnem modelu bomo vzorčili pred začetkom terapije, dva do tri tedne in 8 do 12 tednov po začetku terapije. Na tkivnih vzorcih bomo med terapijo izvedli tudi analizo celotnega transkriptoma. To bo omogočilo preučiti ključne gene ter glavne molekularne poti, ki so udeležene pri odzivu na anti-IgE terapijo. Natančno bomo preučili uporabnost omalizumaba pri obvladovanju stranskih sistemskih učinkov imunoterapije s strupi kože krilcev. V tem delu se bomo osredotočili na najtežje bolnike, ki jim zaradi sistemskih zapletov imunoterapije ne moremo uvesti. Vzpostavili bomo nov način premedikacije z anti-IgE terapijo in ob tem spremljali tudi različne imunološke parametre, vključno s senzitivnostjo bazofilcev.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 5 - 10	
3.4.2	WP 4.2 ANTI IL-5 TERAPIJA	1, 2, 3	V tem delu bomo ugotavljali, zakaj se določeni astmatski bolniki ne odzovejo na anti IL-5 terapijo. Zato bomo spremljali različne humoralne in celične imunološke parametre v perifernih in pljučnih vzorcih (induciran sputum) pri astmatskih bolnikih, zdravljenih z anti IL-5 terapijo.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 4 - 6	
3.4.3	WP 4.3 ANTI TSLP TERAPIJA	1, 2, 3	Skupaj s tujimi partnerji bomo preučili bomo vlogo TSLP pri astmi in KOPB. Osredotočili se bomo na merjenje TSLP v serumskih vzorcih in poskušali ugotoviti, ali je povezan s težo bolezni oziroma z endotipi različnih obstrukcijskih pljučnih bolezni.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 4 - 6	
3.5	WP 5: GENETIKA ALERGIJSKIH BOLEZNI						
3.5.1	WP 5.1 GENETSKO OZADJE ANAFILAKSIJE	1, 2, 3	Za boljše razumevanje mehanizmov, ki vodijo k potencialno smrtnim dogodkom, bomo s pomočjo sekvenciranja nove generacije izvajali analizo celotnega transkriptoma (sekvenciranje RNA) na vzorcih periferne krvi pri bolnikih med anafilaksijo. Poleg tega planiramo na limfocitih teh bolnikov začeti izvijati tudi Single-cell RNA sequencing.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 2	Število publikacij: 10 - 15	
3.5.1.1	WP 5.1.1 PODVOJITVE GENA ZA TRIPTAZO TPSAB1	1, 2, 3	Ovrednotili bomo povezavo podvojitev gena TPSAB1 s preobčutljivostno reakcijo/anafilaksijo. Ocenili bomo primernost določitve podvojitev TPSAB1 za	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 5 - 10	

			napovedovanje tveganja za nastanek anafilaksije.				
3.5.1.2	WP 5.1.2 DOLOČITEV SOMATSKIH MUTACIJ POVEZANIH Z MASTOCITOZO	1, 2, 3	Določili bomo pogostnost somatskih mutacij v genu C-KIT pri bolnikih z preobčutljivostno reakcijo/anafilaksijo. Ovrednotili bomo senzitivnost metode določanja mutacij C-KIT v krvi. Ocenili bomo primernost določitve mutacij v genu C-KIT za napovedovanje tveganja za nastanek anafilaksije.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 5 - 10	
3.5.2	WP 5.2 ANALIZA CELOTNEGA TRANSKRIPTOMA PRI ANAFILAKSIJI	1, 2, 3	Določili bomo ključne gene/transkripte, ki so različno izraženi med anafilaksijo. Ovrednotili bomo glavne molekularne poti, ki vodijo v anafilaksijo. Določili bomo glavne imunske celice udeležene pri anafilaksiji. Ugotovili bomo skupne gene/poti/celice pri humani in mišji anafilaksiji in katere poti so različne. Čim boljše želimo razumeti mehanizme anafilaksije.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 5 - 10	
3.5.3	WP 5.3 UGOTAVLJANJE KORELACIJE MED GENOTIPOM IN FENOTIPOM	1, 2, 3	Ugotavljali bomo genetsko ozadje, ki vpliva na različne fenotipe bolezni na primerih hereditarnega angioedema in astme.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 2 - 3	
3.5.3.1	WP 5.3.1 HEREDITARNI ANGIOEDEM, DOLOČITEV GENETSKEGA OZADJA, KI VPLIVA NA NASTANEK IN TEŽO BOLEZNI	1, 2, 3	Ugotovili bomo genetski vzrok za HAE. Določili bomo nove, še neopisane mutacije/gene odgovorne za HAE. Ovrednotili bomo povezavo med genotipom in fenotipom pri HAE in angioedemom. Čim boljše želimo razumeti mehanizme angioedema.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 4 - 6	
3.5.3.2	WP 5.3.2 DOLOČITEV GENETSKE HETEROGENOSTI ASTME	1, 2, 3	Ovrednotili bomo povezavo genetskih variant s heterogenostjo astme. Ovrednotili bomo povezavo genetskih variant z odzivi na različne režime zdravljenja. Ocenili bomo primernost uporabe teh genetskih variant za napovedovanje odziva na zdravljenje.	Poglavitni kazalniki bodo publikacije, patentne prijave in translacija tega znanja.	Število publikacij: 1	Število publikacij: 3 - 5	
4	MLADI RAZISKOVALCI					Načrtujemo vzdrževanje enakega števila mladih raziskovalcev tudi v naslednjih letih.	

B. Razvojni cilji prejemnika, ukrepi za njihovo doseganje, ciljne in izhodiščne vrednosti ter kazalniki, s katerimi spremlja doseganje ciljnih vrednosti

Opis

1. Genetski sklop - nadgradnja sekvenciranja vključno s single cell sekvenciranjem za razvoj tarčne genske terapije za zdravljenje alergijskih in pljučnih bolezni

Vzpostavili bomo skupno opremo za izvajanje sekvenciranja (nabava aparatov za sekvenciranje naslednje generacije in strežniki z visoko procesorsko močjo), ki se bo uporabljala na vseh ključnih raziskovalnih področjih klinike (pulmologija, astma, pljučni rak, mikrobiologija in alergologija) s strani vseh štirih laboratorijev.

- integracija sekvenciranja
- integracija bioinformacijske poti
- razvoj single cell RNA sekvenciranja
- razvoj single cell sekvenciranja na ključnih modelih alergijskih in pljučnih bolezni

Z NGS sekvenciranjem naslednje generacije smo na Kliniki Golnik pričeli v 2015. V letu 2022 smo sekvenciranje (NGS) že uporabljali za določene raziskovalne in klinične aplikacije. Prav tako smo začeli z razvojem svoje bioinformacijske poti za obdelavo podatkov in razumevanje rezultatov.

V letih 2022 do 2027 bomo zaključili integracijo sekvenciranja v naše raziskovalno in klinično delo. Integrirali bomo vse bioinforacijske poti v Phyton okolju, razvili bomo single cell sekvenciranje ter s tem omogočili nadaljnjo uporabo te metodologije pri razvoju tarčne genske terapije.

Cilj je izjemno delovno ter tehnološko zahteven, saj bo potrebno integrirati laboratorijsko delo in kompleksno bioinformacijsko analizo ter obdelavo podatkov.

2. Genetski sklop - razvoj celičnih kultur in novih metodologij za testiranje tarčne genske terapije

Vzpostavili bomo opremo za celično kultivacijo vključno s primernimi prostori in opremo za analizo celic ter njihovo selekcijo in izolacijo

- integracija celične kulture
- integracija opreme
- integracija različnih postopkov in protokolov
- uvedba in testiranje CRISPR tehnologije na naših celičnih modelih

S celičnim kultiviranjem primarnih in trajnih celičnih linij smo na Kliniki Golnik začeli v letu 2011. Do leta 2022 smo v naše razvojno in raziskovalno delo popolnoma integrirali celično kultivacijo. Prav tako smo dobavili vso potrebno opremo.

V letih 2022 do 2027 bomo zaključili integracijo različnih postopkov in protokolov ter začeli z uvedbo CRISPR tehnologije na naših celičnih modelih. Razvoj CRISPR tehnologije je ključen za nadaljnji razvoj na področju naših raziskav tarčne genske terapije povezane z alergijskimi in pljučnimi boleznimi.

Podobno kot sklop vezan na sekvenciranje, je tudi sklop celične kulture tehnološko zahteven, saj je laboratorijsko delo potrebno integrirati z natančno celično manipulacijo.

3. Translacijski sklop - razvoj novih modelov prenosa znanja iz predkliničnega in bazičnega raziskovanja na klinično področje

V okviru Oddelka za raziskovalno delo bomo vzpostavili projektno pisarno, ki bo delovala kot centralno stičišče raziskovalnih podatkov ter informacij in omogočala bolj učinkovito izvajanje translacije iz bazičnega in predkliničnega nivoja na klinični nivo. Projektna pisarna bo vodila tudi integracijo zakonodajnih sprememb in zahtev agencije.

- podpora pri translacijskih raziskavah
- integracija bazične, predklinične in klinične raziskovalne dejavnosti
- vzpostavitev ustreznih informacijskih poti za integracijo in obdelavo podatkov translacijskih raziskav
- spremljanje kazalnikov za kontrolo kvalitete in doseganje ciljnih vrednosti
- vzpostavitev informacijske podpore z uporabo umetne inteligence

Projektno pisarno za bazično in predklinično raziskovalno dejavnost smo vzpostavili v letu 2018. Do leta 2022 smo začeli z izvajanjem integracije bazične, predklinične in klinične raziskovalne dejavnosti.

V letih 2022 do 2027 bomo dokončno postavili model za vzpostavitev ustreznih informacijskih poti za integracijo in obdelavo podatkov translacijskih postopkov ter za spremljanje kazalnikov za kontrolo kvalitete in doseganje ciljnih vrednosti. Vzpostavili bomo tudi informacijsko podporo z uporabo umetne inteligence.

Ker na naši inštituciji izvajamo tako klinično kot tudi bazično in tudi predklinično raziskovalno dejavnost je projektna pisarna, ki omogoča integracijo teh dejavnosti ključnega pomena, zato za izvajanje te integracije v delovanje projekte pisarne vlagamo več sredstev, kot če bi izvajali samo bazično dejavnost.

4. Epidemiološki sklop - razvoj epidemiološke mreže za hitrejšo odzivnost in obravnavo imunoloških in pulmoloških bolezni

Vzpostavili bomo centralno infrastrukturo za epidemiološke raziskave in povezavo teh struktur na nivoju EU-ja.

- integracija registrov in obdelave podatkov
- integracija z drugimi evropskimi centri
- sodelovanje z ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)
- vzpostavitev bioinformacijske podpore z uporabo umetne inteligence

Epidemiološka dejavnost se je pokazala za izjemno pomembno v zadnjih letih, ko smo se soočali s pandemijo, zato jo bo potrebno še dodatno okrepiti. Okrepitev bo potrebna še posebej na področju pljučnega raka, ki je vodilni vzrok smrti za rakom tako globalno kot v Sloveniji. Prav tako bo potrebna okrepitev na področju anafilaksije, saj se delež teh reakcij v Sloveniji in tudi globalno povečuje. Pomembno bo okrepiti tudi dejavnost na področju astme saj prihajajo nove biološke terapije, ki zahtevajo endotipizacijo.

Klinika Golnik je bila ustanovljena 1921 po konceptu tuberkulozne bolnišnice v Davosu v Švici. Že takrat se je na kliniki začel postavljati prvi register tuberkuloze. Od takrat naprej smo do leta 2022 postavili naslednje registre: Mednarodni register CFTR mutacij (CFTR2), Register za kronično urtikarijo (CURE), REMBO - register mastocitnih bolezni, Evropski register cistične fibroze (ECFSPR), Na bolnika osredotočen register bolnikov s hudo heterogeno astmo – Centralni Register SHARP, Bolnišnični register redkih bolezni: bolniki s pomanjkanjem alfa-1 antitripsina in idiopatsko pljučno fibrozo: register, vodenje, diagnostika in določanje mutacij z NGS sekvencioniranjem v Sloveniji in opredelitev korelacije genotip-fenotip, Bolnišnični register bolnikov z rakom pljuč.

V letih 2022 do 2027 bomo nadaljevali z integracijo registrov in obdelave podatkov, integracijo z drugimi evropskimi centri, tudi z ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) in vzpostavitev bioinformacijske podpore z uporabo umetne inteligence.

Klinika Golnik ima izredno pomembno vlogo in tudi zgodovino izvajanja in klinične uporabe epidemioloških raziskav, tako se je vse skupaj začelo že leta 1921 z ustanovitvijo Klinike in uspešno deluje sedaj in bo tudi v prihodnje.

Preglednica 2

Zap. št. cilja	Naziv razvojnega cilja	Uvrstitev cilja uvrstitev cilja v kategorijo/e: (1) znanstvena odličnost, (2) družbeni in gospodarski vpliv, (3) mednarodna vpetost	Ukrep za doseg cilja	Kazalnik za spremljanje doseganja ciljne vrednosti	Izhodiščna vrednost (2022)	Ciljna vrednost (2027)	Komentar
1	Genetski sklop - nadgradnja sekvenciranja vključno s single cell sekvenciranjem za razvoj tarčne genske terapije za zdravljenje alergijskih in pljučnih bolezni	1, 2, 3	Vzpostavili bomo skupno opremo za izvajanje sekvenciranja (nabava aparatov za sekvenciranje naslednje generacije in strežniki z visoko procesorsko močjo), ki se bo uporabljala na vseh ključnih raziskovalnih področjih klinike (pulmologija, astma, pljučni rak, mikrobiologija in alergologija) s strani vseh štirih laboratorijev. - integracija sekvenciranja - integracija bioinformacijske poti - razvoj single cell RNA sekvenciranja - razvoj single cell sekvenciranja na ključnih modelih alergijskih in pljučnih bolezni	Ohraniti tako visok nivo razvoja in vpeljave novih metod ter visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	Z NGS sekvenciranjem naslednje generacije smo na Kliniki Golnik pričeli v 2015. V letu 2022 smo sekvenciranje (NGS) že uporabljali za določene raziskovalne in klinične aplikacije. Prav tako smo začeli z razvojem svoje bioinformacijske poti za obdelavo podatkov in razumevanje rezultatov. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 5	V letih 2022 do 2027 bomo zaključili integracijo sekvenciranja v naše raziskovalno in klinično delo. Integrirali bomo vse bioinforacijske poti v Phytom okolju, razvili bomo single cell sekvenciranje ter s tem omogočili nadaljnjo uporabo te metodologije pri razvoju tarčne genske terapije. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno Število publikacij na ravni sklopa: 35	Cilj je izjemno delovno ter tehnološko zahteven, saj bo potrebno integrirati laboratorijsko delo in kompleksno bioinformacijsko analizo ter obdelavo podatkov. V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekta J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč in J3-50114, S preučevanjem celotnega genoma do razumevanja genetskega ozadja anafilaksije.
2	Genetski sklop - razvoj celičnih kultur in novih metodologij za testiranje tarčne genske terapije	1, 2, 3	Vzpostavili bomo opremo za celično kultivacijo vključno s primernimi prostori in opremo za analizo celic ter njihovo selekcijo in izolacijo - integracija celične kultivacije - integracija opreme - integracija različnih postopkov in protokolov - uvedba in testiranje CRISPR tehnologije na naših celičnih modelih	Ohraniti tako visok nivo razvoja in vpeljave novih metod ter visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	S celičnim kultiviranjem primarnih in trajnih celičnih linij smo na Kliniki Golnik začeli v letu 2011. Do leta 2022 smo v naše razvojno in raziskovalno delo popolnoma integrirali celično kultivacijo. Prav tako smo dobavili vso potrebno opremo. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča	V letih 2022 do 2027 bomo zaključili integracijo različnih postopkov in protokolov ter začeli z uvedbo CRISPR tehnologije na naših celičnih modelih. Razvoj CRISPR tehnologije je ključen za nadaljnji razvoj na področju naših raziskav tarčne genske terapije povezane z alergijskimi in pljučnimi boleznimi. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik	Podobno kot sklop vezan na sekvenciranje, je tudi sklop celične kultivacije tehnološko zahteven, saj je laboratorijsko delo potrebno integrirati z natančno celično manipulacijo. V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekte J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč; J3-50099, Nov terapevtski pristop za zdravljenje alergijskih bolezni, ki temelji na inhibiciji interakcije med epitopi in paratopi in J3-50110, Intratumorski elektroprenos mRNA: vzpostavitev metode in predklinični dokaz koncepta.

					institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 4	sodelujoča institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno Število publikacij na ravni sklopa: 20	
3	Translacijski sklop - razvoj novih modelov prenosa znanja iz predkliničnega in bazičnega raziskovanja na klinično področje	1, 2, 3	V okviru Oddelka za raziskovalno delo bomo vzpostavili projektno pisarno, ki bo delovala kot centralno stičišče raziskovalnih podatkov ter informacij in omogočala bolj učinkovito izvajanje translacije iz bazičnega in predkliničnega nivoja na klinični nivo. Projektna pisarna bo vodila tudi integracijo zakonodajnih sprememb in zahtev agencije. - podpora pri translacijskih raziskavah - integracija bazične, predklinične in klinične raziskovalne dejavnosti - vzpostavitev ustreznih informacijskih poti za integracijo in obdelavo podatkov translacijskih raziskav - spremljanje kazalnikov za kontrolo kvalitete in doseganje ciljnih vrednosti - vzpostavitev informacijske podpore z uporabo umetne inteligence	Ohraniti tako visok nivo razvoja in vpeljave novih metod ter visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij.	Projektno pisarno za bazično in preklinično raziskovalni dejavnost smo vzpostavili v letu 2018. Do leta 2022 smo začeli z izvajanjem integracije bazične, predklinične in klinične raziskovalne dejavnosti. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 15	V letih 2022 do 2027 bomo dokončno postavili model za vzpostavitev ustreznih informacijskih poti za integracijo in obdelavo podatkov translacijskih postopkov ter za spremljanje kazalnikov za kontrolo kvalitete in doseganje ciljnih vrednosti. Vzpostavili bomo tudi informacijsko podporo z uporabo umetne inteligence. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno Število publikacij na ravni sklopa: 85	Ker na naši inštituciji izvajamo tako klinično kot tudi bazično in tudi predklinično raziskovalno dejavnost je projektna pisarna, ki omogoča integracijo teh dejavnosti ključnega pomena, zato za izvajanje te integracije v delovanje projekte pisarne vlagamo več sredstev, kot če bi izvajali samo bazično dejavnost. V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekte J2-4451, Plazemsko aktivirani nanomehurčki: Nov pristop za učinkovito razkuževanje endoskopov; J3-50099, Nov terapevtski pristop za zdravljenje alergijskih bolezni, ki temelji na inhibiciji interakcije med epitopi in paratopi; J3-50110, Intratumorski elektroprenos mRNA: vzpostavitev metode in predklinični dokaz koncepta in J3-4516, Vloga neoantigenov pri nedrobnoceličnem raku pljuč. V letu 2024 smo pridobili tudi Horizon Europe projekt EUnetCCC. Projektna pisarna uspešno integrira raziskovalno dejavnost ter skrbi za zbiranje informacij in obdelavo projektnih podatkov translacijskega sklopa. Na raziskovalnih svetih klinike projektna pisarna redno poroča o znanstvenoraziskovalni dejavnosti. Projektna pisarna je pomembno vplivala pri izvajanju translacijskega sklopa.
4	Epidemiološki sklop - razvoj epidemiološke mreže za hitrejšo odzivnost in obravnavo imunoloških in pulmoloških bolezni	1, 2, 3	Vzpostavili bomo centralno infrastrukturo za epidemiološke raziskave in povezavo teh struktur na nivoju EU-ja. - integracija registrov in obdelave podatkov - integracija z drugimi evropskimi centri - sodelovanje z ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) - vzpostavitev bioinformacijske podpore z uporabo umetne inteligence	Ohraniti tako visok nivo razvoja in vpeljave novih metod ter visok nivo uspešnosti pri prijavljanju/pridobivanju projektov ter številu objavljenih publikacij. Vzpostaviti dodatne povezave z različnimi evropskimi centri vključno z ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control).	Klinika Golnik je bila ustanovljena 1921 po konceptu tuberkulozne bolnišnice v Davosu v Švici. Že takrat se je na kliniki začel postavljati prvi register tuberkuloze. Od takrat naprej smo do leta 2022 postavili naslednje registre: Mednarodni register CFTR mutacij (CFTR2), Register za kronično urtikarijo (CURE), REMBO - register mastocitnih bolezni, Evropski register cistične fibroze (ECFSPR), Na bolnika osredotočen register bolnikov s hudo heterogeno astmo – Centralni Register	V letih 2022 do 2027 bomo nadaljevali z integracijo registrov in obdelave podatkov, integracijo z drugimi evropskimi centri, tudi z ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) in vzpostavitev bioinformacijske podpore z uporabo umetne inteligence. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število pridobljenih	Klinika Golnik ima izredno pomembno vlogo in tudi zgodovino izvajanja in klinične uporabe epidemioloških raziskav, tako se je vse skupaj začelo že leta 1921 z ustanovitvijo Klinike in uspešno deluje sedaj in bo tudi v prihodnje. V okviru tega sklopa smo uspešno pridobili ARIS projekt V3-2321, Priprava strokovnih podlag za dokazi podprto in vzdržno uvedbo organiziranega populacijskega presajanja za pljučnega raKA v Sloveniji (LUKA).

			Epidemiološka dejavnost se je pokazala za izjemno pomembno v zadnjih letih, ko smo se soočili s pandemijo, zato jo bo potrebno še dodatno okrepiti. Okrepitev bo potrebna še posebej na področju pljučnega raka, ki je vodilni vzrok smrti za rakom tako globalno kot v Sloveniji. Prav tako bo potrebna okrepitev na področju anafilaksije, saj se delež teh reakcij v Sloveniji in tudi globalno povečuje. Pomembno bo okrepiti tudi dejavnost na področju astme saj prihajajo nove biološke terapije, ki zahtevajo endotipizacijo.	SHARP, Bolnišnični register redkih bolezni: bolniki s pomanjkanjem alfa-1 antitripsina in idiopatsko pljučno fibrozo: register, vodenje, diagnostika in določanje mutacij z NGS sekvencioniranjem v Sloveniji in opredelitev korelacije genotip-fenotip, Bolnišnični register bolnikov z rakom pljuč. Število projektov na ravni Klinike Golnik: - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot vodilna institucija: 2 - število ARIS projektov, ki smo jih izvajali kot sodelujoča institucija: 1 - število Horizon Europe projektov, smo jih izvajali izvajamo kot sodelujoča institucija: 1 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot vodilna institucija: 3 - število oddanih ARIS prijav na projekte kot sodelujoča institucija: 3 Število publikacij na ravni sklopa: 12	ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik vodilna institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih ARIS projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno - število pridobljenih Horizon Europe projektov, kjer je Klinika Golnik sodelujoča institucija: 2 vzporedno Število publikacij na ravni sklopa: 75	
--	--	--	--	--	---	--

C. Načrt izvajanja znanstvenoraziskovalne dejavnosti

Načrt

1. INSTITUCIONALNI STEBER FINANCIRANJA (ISF-O), Infrastruktura dejavnost

Infrastruktura raziskovalne dejavnosti Klinike Golnik bo omogočala učinkovit translacijski prenos znanja in novih metod iz predkliničnih raziskav v klinično dejavnost. Ta infrastruktura bo zagotavljala izjemno dobro podporo vsem raziskovalnim dejavnostim, ki se izvajajo na kliniki. Njen nadaljnji razvoj bo ključen za mednarodno konkurenčno raziskovalno dejavnost Univerzitetne klinike Golnik.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik se bo kot vodilna ustanova na infrastrukturnem področju pri svojem raziskovalnem delu povezovala z Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani in v Mariboru, klinikami in inštituti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Maribor, Onkološkim inštitutom, Inštitutom Jožefa Stefana, Kemijskim inštitutom, Biotehniško fakulteto Univerze v Ljubljani, Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani, Fakulteto za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. Klinika se bo aktivno vključila tudi v mednarodne projekte ter pri svojem raziskovalnem delu sodelovala s priznanimi mednarodnimi institucijami, med drugimi z National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAD (ZDA), Imperial College London (Velika Britanija), Medizinische Universität Wien in Universitätsklinikum AKH Wien (Avstrija).

1.1 Genetski sklop - Sekvenciranje naslednje generacije in tarčna genska terapija in 1.2 Genetski sklop - Celična kultura

Nadaljevali bom z razvojem genetskih pristopov za diagnostiko in terapijo, in to ne samo na račun razvoja sekvenciranja naslednje generacije (NGS) ampak tudi s tako imenovanim Single-cell RNA sequencing (SCS). Plan je zagotoviti raziskovalcem Klinike Golnik vso potrebno opremo ter strokovno znanje za izvajanje NGS in SCS vključno z bioinformatiko analizo kompleksnih rezultatov sekvenciranja. V ta namen bomo vzpostavili skupno opremo za izvajanje sekvenciranja, ki se bo uporabljala na vseh ključnih raziskovalnih področjih klinike (pulmologija, astma, pljučni rak, mikrobiologija in alergologija). Vzpostavljamo bomo vzpostavili bioinformatiko pot, ki bo temeljila na strežniški analizi, ki bo kot celota opravljana na enem mestu, ne več dislocirano na delovnih postajah; ob izkazani potrebi za dodatno procesorsko moč oziroma dodaten prostor za shranjevanje podatkov, bodo strojne nadgradnje ravno tako opravljene na enem (strežniškem) mestu. Ta koncept bo omogočal najnaprednejše bioinformatične analize, kot npr. neoantigenska analiza, kjer se iz pridobljenih genomskih podatkov napove biološko funkcijski vpliv sprememb.

Vzporedno bomo nadaljevali raziskave na nivoju celičnih kultur saj tarčne genske terapije temeljijo na spreminjanju izbranih genov in je za inicialni razvoj ter testiranje novih genskih terapij potrebno delo s celicami, vključno z 2D in 3D celičnimi kulturami. Za ta del bo izjemno pomembna tudi razvoj pretočne citometrije in vzpostavitev različnih sistemov za celično selekcijo in izolacijo.

1.3 Translacijski sklop

Translacija nam omogoča, da se znanje, ki se pridobi v predkliničnem delu celostno in učinkovito prenese v klinični del. Zelo pogosto se predklinične raziskave začnejo tudi na pobudo s strani kliničnega dela, predvsem povezanega s težjimi primeri in/ali kompleksno patologijo. Pri tem bo ključno, da se vzpostavi čim tesnejša povezava med raziskovalci na nivoju predkliničnega in kliničnega dela. Za izboljšavo te povezave planiramo kontinuirano izobraževanje in integracijo različnih nivojev raziskovalnega delovanja, vključno s strokovnim, tehničnim, organizacijskim, etičnim in poslovnim (intelektualna lastnina). Za optimalen prenos tega znanja bomo vzpostavili učinkovito komunikacijsko vozlišče deležnikov predkliničnega in kliničnega raziskovalnega procesa. Učinkovit translacijski sklop bo temelj hitrega in dinamičnega odzivanja na procese, ki jih sodobno visoko

konkurenčno mednarodno raziskovalno okolje nujno zahteva. Translacijski nivo je še posebej razvit v najboljših mednarodnih institucijah, zato bomo integrirali določene koncepte, ki se uporabljajo za to integracijo, predvsem koncept projektne pisarne, ki bo integriralo delo obeh dveh ključnih sklopov, torej predkliničnega in kliničnega.

1.4 Epidemiološki sklop

Nadalje želimo razviti ključno infrastrukturo za učinkovito izvajanje epidemioloških raziskav, to so raziskovalni in klinični registri. V okviru raziskovalne dejavnosti Klinike Golnik želimo integrirati infrastrukturo, opremo in znanje štirih registrov: Register tuberkuloze Republike Slovenije, Klinični register bolnikov z rakom pljuč v Sloveniji, Register bolnikov s hudo heterogeno astmo – Centralni Register SHARP in nov register, ki je v procesu ustanavljanja, to bo Klinični register bolnikov z anafilaksijo v Sloveniji. Ta infrastruktura bo izjemno pomembna tudi za boljšo integracijo med kliničnimi in predkliničnimi sklopi raziskav (2.2 Translacija).

2 Upravljska in podpora dejavnost

Veliko pozornosti bomo namenili razvoju projektne pisarne, predvsem na vodenja projektov in dejavnosti, ki so sestavni del stabilnega financiranja ter na področjih vezanih na pogodbeno razmerja (tudi pogodbe o prenosu materiala) ter medicinsko etiko. Projektna pisarna je ključno vozlišče podatkov vezanih na programsko skupino ter habilitiranje raziskovalcev. Cilj je tako kadrovske, kot tudi strokovni razvoj projektne pisarne. Poudarek bo tudi na razvoju drugih podpornih služb kot so finančno-računovodska, kadrovska, pravna služba. Razvijali bomo tudi kadre za področje projekte koordinacije in druga potrebna strokovna dela. Cilj je udeležba na različnih strokovnih izobraževanjih in obiskih referenčnih izobraževalnih centrov tako doma, kot v tujini. Strokovna podpora ne bo skrbela le za translacijske procese znotraj klinike, ampak bo pomemben člen ciljanega odpiranja klinike v širši raziskovalni prostor, tako slovenski, kot mednarodni.

3 PROGRAMSKI STEBER FINANCIRANJA (PSF-O), P3-0360

3.1 WP 1 Težka astma

Strukturne spremembe dihalnih poti so temelj patogeneze težke astme. Pred kratkim so se pojavili novi interventni terapevtski pristopi in biološke terapije. Zato bomo natančno preučili, kako te terapije vplivajo na strukturne spremembe dihalnih poti in imunološko dogajanje v pljučih ter kakšni so njeni dolgotrajni učinki. Zadnje raziskave kažejo, da imajo različni bolniki s težko astmo različno imunološko ozadje oziroma astmatske endotipe. Zelo pomembno je poznavanje tega ozadja, saj le-ta vpliva na izbiro terapevtskega pristopa. Poleg tega je boljše razumevanje tega imunološkega ozadja pomembno za razvoj novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Zato planiramo, da bomo natančno preučili vlogo efektorskih celic pri različnih endotipih bolnikov s težko astmo. Pri tem se bomo osredotočili na limfocite, mastocite in bazofilce.

3.2 WP 2 IgE senzibilizacija in anafilaksija

V tem večjem WP bomo ugotavljali, kakšna je vloga različnih efektorskih celic pri anafilaksiji. Pri tem se bomo osredotočili na bazofilce in mastocite. V ta WP bomo vključili dva različna klinična modela. Prvi model bo urgentni, kjer bomo spremljali bolnike, ki bodo v študijo vstopili preko urgentne ambulante v akutni fazi anafilaksije. V drugem modelu pa bomo spremljali spremembe med kontrolirano provokacijo za alergene, ki se bo izvajala v kliničnem okolju. Preučevali bomo tako bolnike, kjer je anafilaksija povzročena s pikom kože krilcev, kot tudi bolnike, kjer bo reakcijo sprožil alergen hrane ali pa zdravila. Ta del programa se bo izvajal skupaj z mednarodnimi partnerji.

Prav tako trenutno ni učinkovitih imunoloških testov oziroma metod, ki bi lahko napovedala klinično težo sistemske alergijske reakcije. Zato planiramo na modelu alergij za arašide in modelu stranskih sistemskih zapletov med uvajanjem imunoterapije s strupi kože krilcev pokazati na možno vlogo povišane senzitivnosti efektorskih celic. Dodatno želimo to potrditi še na kliničnem modelu reakcije po piku kože krilca na terenu.

3.3 WP 3 Rekombinantni alergeni

V okviru raziskovalnega programa Klinike Golnik že vrsto let testiramo biološko aktivnost rekombinantnih alergenov za različne tuje in slovenske raziskovalne institucije. Testiramo ga preko celičnega odziva mastocitov in bazofilcev. Ti podatki so ključni za izdelavo ustreznih rekombinantnih diagnostičnih in imunoterapevtskih pripravkov.

Tako planiramo preko celotne krivulje celičnega odziva mastocitov ali bazofilcev ugotavljati alergogeno aktivnost določenih ključnih rekombinantnih alergenov. Te determinante bodo pridobljene v različnih ekspresijskih sistemih (prokariotski ali evkariotski) in imajo različnost IgE reaktivnost ter različno biološko aktivnost. Načrtovano je testiranje novih rekombinantnih alergenov za strup ose in čebele ter za različne oreščke, predvsem arašide, in za različne inhalacijske alergene. Poleg tega bomo pri slovenskih bolnikih preučili diagnostično vrednost trenutno dostopnih rekombinantnih alergenov, povezanih z anafilaksijo.

Osredotočili se bomo na tri področja. Prvo področje so rekombinantni alergeni, povezani s strupom čebele. Drugo področje so rekombinantni alergeni hrane, kjer se bomo osredotočili na vlogo hrambenih proteinov in alfa-gal. Tretje zelo pomembno področje pa bo področje idiopatske anafilaksije. To so anafilaktične reakcije, kjer sprožilec ni poznan. Pri teh bolnikih bomo testirali različne »alergo čipe«. To so proteinske mikromreže, na katerih lahko istočasno določamo specifične IgE za več kot sto različnih rekombinantnih alergenov.

3.4 WP 4 Biološke terapije

V zadnjih letih nove biološke terapije pomembno spreminjajo zdravljenje alergijskih in pljučnih bolezni. Kljub relativno visoki učinkovitosti se določeni bolniki nanje ne odzovejo. V tem WP se bomo osredotočili na imunološke in molekularne mehanizme, povezane z slabšim odzivom na biološko terapijo.

Pred kratkim se je anti-IgE terapija s področja zdravljenja težke astme razširila tudi na področje zdravljenja kronične urtikarije. Predvideva se, da se bo anti-IgE terapija širila tudi na druga področja, povezana predvsem s sistemskimi zapleti med imunoterapijo in zdravljenja alergije za hrano. Zato se bomo fokusirali na te nove aplikacije in učinkovitosti terapije pri teh novih aplikacijah.

IL-5 citokin je ključen za homeostazo in migracijo eozinofilcev. Eozinofili so pomembne efektorske celice alergijskega vnetja. Še posebej so pomembni pri težki astmi eozinofilnega endotipa. To je poleg eozinofilnega ezofagitisa tudi ključno področje uporabe anti IL-5 terapije. V tem delu bomo ugotavljali, zakaj se določeni astmatski bolniki ne odzovejo na anti IL-5 terapijo. Zato bomo spremljali različne humoralne in celične

imunološke parametre v perifernih in pljučnih vzorcih (induciran sputum) pri astmatskih bolnikih, zdravljenih z anti IL-5 terapijo. Poleg tega bomo preučili ali ta terapija lahko pozitivno vpliva tudi na določene druge bolnike, predvsem KOPB bolnike z dokazanim T2 vnetjem.

Pred kratkim je bila registrirana anti-TSLP terapija. TSLP je protein, ki ga izločajo nekatere epitelne celice in močno vpliva na T2 imunski odgovor. Prav tako regulira razvoj različnih imunokompetentnih celic in predstavlja možno novo tarčno molekulo za zdravljenje astme. Zato bomo preučili bomo vlogo TSLP pri astmi in KOPB. Osredotočili se bomo na merjenje TSLP v serumskih vzorcih in poskušali ugotoviti, ali je povezan s težo bolezni oziroma z endotipi različnih obstruktivnih pljučnih bolezni.

3.5 WP 5 Genetika alergijskih bolezni

Anafilaksija je sistemska, življenje ogrožajoča alergijska reakcija z akutnim potekom. Incidenca anafilaksije je v porastu in verjetnost, da bo posameznik doživel vsaj eno anafilaktično reakcijo v življenju, je bila ocenjena na 2 %. Nekateri ljudje po stiku z alergenom, ki je drugim povzročil nastanek anafilaktične reakcije, doživijo le omejeno, lokalno reakcijo, spet tretji pa na isti alergen niti ne odreagirajo. Zaradi zgoraj naštetih dejstev je identifikacija bolnikov, ki bodo po stiku z alergenom doživeli anafilaktično reakcijo, ter razjasnitev mehanizmov nastanka te potencialno smrtno bolezni, ključnega pomena za boljše razumevanje in obvladovanje bolezni.

Triptaza je pomemben mediator anafilaksije, ki ga izločajo mastociti. Zapisi za triptazo se nahajajo v genih TPSAB1, TPSB, TPSD1 in TPSG1, ki so locirani na kromosomu 16. Zato želimo ovrednotiti povezavo med podvojitve gena TPSAB1 in težo anafilaksije ter ugotoviti ali imajo določeni bolniki dedno osnovo za težji potek anafilaksije. .

Mutacije v genu C-KIT privedejo do kontinuirane aktivnosti tega receptorja in posledično nekontrolirane rasti mastocitov, zato so le-te najpogostejši vzrok za nastanek mastocitoze. Določitev mutacij, predvsem D816V, v genu C-KIT, je eden izmed diagnostičnih meril za mastocitozo. Z naprednimi in visoko senzitivnimi metodami, kot je digitalni PCR, pa je določitev prej omenjenih mutacij mogoča tudi v krvi bolnikov. Zato bomo določili pogostnost somatskih mutacij v genu C-KIT v krvi bolnikov z anafilaksijo in ocenili primernost določitve te mutacij za napovedovanje težjega poteka anafilaksije.

Za boljše razumevanje mehanizmov, ki vodijo k potencialno smrtnim dogodkom, bomo s pomočjo sekvenciranja nove generacije izvajali analizo celotnega transkriptoma (sekvenciranje RNA) na vzorcih periferne krvi pri bolnikih med anafilaksijo. Poleg tega planiramo na limfocitih teh bolnikov začeti izvajati tudi Single-cell RNA sequencing.

Ugotavljali bomo tudi genetsko ozadje, ki vpliva na različne fenotipe bolezni pri hereditarnem angioedemu in astmi.

Hereditarni angioedem (HAE) je redka, vendar življenje ogrožajoča bolezen. Kljub temu, da so že znani geni, ki so odgovorni za nastanek HAE, kot so SERPING1, F12, PLG in ANGPT1, obstaja še velika skupina bolnikov, pri katerih pa genetski vzrok bolezni še ni pojasnjen. Hereditarni angioedem (HAE) je redka, vendar življenje ogrožajoča bolezen. Kljub temu, da so že znani geni, ki so odgovorni za nastanek HAE, kot so SERPING1, F12, PLG in ANGPT1, obstaja še velika skupina bolnikov, pri katerih pa genetski vzrok bolezni še ni pojasnjen. V ta namen bomo genotipizirali bolnike s HAE iz Jugovzhodne Evrope (poleg Slovenije tudi Hrvaške, Bosne in Hercegovine, Srbije, Makedonije in Črne Gore) ter določili nove, še neopisane mutacije/gene odgovorne za HAE in ovrednotili povezavo med genotipom in fenotipom pri HAE in angioedemom.

V patogenezo astme, je poleg dejavnikov okolja vpletena tudi genetika, vendar pa kljub številnim raziskavam še vedno ne poznamo genov, ki bi z visoko gotovostjo napovedovali njen razvoj. Nadalje naj bi bil genetski ustroj posameznika povezan tudi z različnim odzivom na zdravljenje. Zato se bomo usmerili v iskanje farmakogenetskih označevalcev, s pomočjo katerih bi tak odziv na zdravljenje lahko napovedali. Zato bomo pri klinično dobro definiranih bolnikih z različnim odzivom na zdravljenje s protiastrmatičnimi zdravili, z metodami alelna diskriminacije in NGS določili variante, ki bi lahko bile povezane s tem odzivom.

Znanstvena odličnost

Osnova znanstvene odličnosti so število in kvaliteta objavljenih publikacij, citiranost, vabljen predavanja na odmevnih mednarodnih konferencah ter domače in mednarodne nagrade. Načrt izvajanja v naslednjem 3-letnem obdobju do leta 2027 je, da smo v teh parametrih prav tako uspešni, kot smo bili do sedaj.

V obdobju 2022 do 2024 smo v kategoriji 1.01 Izvirni znanstveni članek objavili 127 publikacij. 25 publikacij sodi v A" (izjemni dosežki), 70 v A' (zelo kvalitetni dosežki), 100 v A1/2 (pomembni dosežki). V kategoriji 1.02 Pregledni znanstveni članek smo objavili 31 publikacij. 8 publikacij sodi v A" (izjemni dosežki), 18 v A' (zelo kvalitetni dosežki), 19 v A1/2 (pomembni dosežki). V kategoriji 1.03 Drugi znanstveni članki smo objavili 25 publikacij. 10 publikacij sodi v A" (izjemni dosežki), 13 v A' (zelo kvalitetni dosežki), 17 v A1/2 (pomembni dosežki).

C110 - število čistih citatov znanstvenih del v zadnjih 10 letih (2015-2024) znaša 35376, C1max - najodmevnejše delo v zadnjih 10 letih (2015-2024) znaša 7562, h-indeks v zadnjih 10 letih (2015-2024) pa 67.

V obdobju 2022 do 2024 je Klinika Golnik sodelovala pri 8 objavljenih znanstvenih prispevkih na konferenci (vabljen predavanje), 69 objavljenih strokovnih prispevkih na konferenci (vabljen predavanje), 16 objavljenih povzetkih znanstvenega prispevka na konferenci (vabljen predavanje) in 12 objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci (vabljen predavanje).

O obdobju zadnjih 10 let, so člani programske skupine sodelovali pri raziskavah, ki odmevale tako doma kot v tujini. Dobili smo naslednje nagrade:
2021, 2022, 2024 – ARIS, Odlični v znanosti
2022 – Levičnikova nagrada, Združenje pnevmologov Slovenije
2019 – Najodličnejši raziskovalni dosežki Univerze v Ljubljani
2016, 2018, 2019 - Zmagovalec International Medis Award

Naš načrt je, da bi bili v naštetih parametrih še bolj uspešni, kot do sedaj.

Družbeni in gospodarski vpliv

Družbeni in gospodarski vpliv vidimo predvsem kot pridobivanje raziskovalnih projektov tako v Sloveniji, kot v tujini, sodelovanje s tujimi univerzami in inštituti kot so National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAD (ZDA), Imperial College London (Velika Britanija), Medizinische Universität Wien in Universitätsklinikum AKH Wien (Avstrija) in kot patentne prijave, ki kažejo na uspešnost translacije iz bazičnega oziroma predkliničnega na klinični nivo. Vse to Kliniki Golnik, predvsem pa Sloveniji in tudi EU, prinaša nov razvojni zagon ter znanstveni in kadrovski potencial. Participacija na projektih, ki so financirani iz tujine v Slovenijo prinaša svež kapital in večja prepoznavnost države kot znanstveno odlične, kar poleg drugih prednosti privablja visoko usposobljeno delovno silo.

V obdobju 2022 do 2024 smo kot vodilna institucija pridobili 3 ARIS temeljne raziskovalne projekte, kot sodelujoča institucija smo pridobili 4 ARIS temeljne projekte. Pridobili smo 1 Horizon Europe projekt. Intenzivno se bomo ukvarjali s translacijskim procesom, iz predkliničnega v kliničnega, pri čemer bomo še posebej izpostavljali inovativne in potencialno komercialno uspešne raziskave oziroma patentne prijave.

Na tem področju smo v preteklosti sodelovali pri patentu in pri 2 patentnih prijavih:

Patent: KOROŠEC, Peter, KOŠNIK, Mitja, ŠILAR, Mira. Basophil and high affinity IgE receptor materials and methods relating to the diagnosis of anaphylaxis = Basophile und hochaffine IgE-Rezeptor-Materialien und Verfahren im Zusammenhang mit der Diagnose von Anaphylaxie = Basophiles et matériaux du récepteur IgE à haute affinité et procédés relatifs au diagnostic de l'anaphylaxie : patent EP2662691 B1. [München]: European Patent Office, 2017. 10 str., graf. prikazi. https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=22&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20131129&CC=SI&NR=24066A&KC=A#. [COBISS.SI-ID 2048258673]

Patentne prijave: LUNDER, Mojca, ŠTRUKELJ, Borut, KOROŠEC, Peter, KOREN, Ana. IgE epitope-like peptides and uses thereof : publication number US 2021/0115097 A1. Alexandria, VA: US Patent and Trademark Office, 2021. 20 str., ilustr. <https://patentimages.storage.googleapis.com/2b/e9/bd/cd3ded5a58b80/US20210115097A1.pdf>, <https://patents.google.com/patent/US20210115097A1/en?inventor=Mojca+Lunder&oq=Mojca+Lunder>. [COBISS.SI-ID 62826499]
LUNDER, Mojca, ŠTRUKELJ, Borut, KOROŠEC, Peter, KOREN, Ana. IgE epitope-like peptides and uses thereof : publication number WO2019228612 A1. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2019. 39 f., ilustr. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/062620823/publication/WO2019228612A1?q=lunder%20mojca>. [COBISS.SI-ID 21758467]

V prihodnje želimo translacijske procese še izboljšati in pospešiti.

V obdobju 2022 do 2024 smo na Kliniki Golnik močno povečali prizadevanja za povečanje družbenega vpliva in prikaz rezultatov našega razvojnega in raziskovalnega dela tudi med poljudno javnost. Glede na prejšnje obdobje smo svojo medijsko prisotnost in pojavnost močno povečali. Raziskave, ki potekajo na Kliniki Golnik in rezultate le teh smo predstavljali v množičnih in široko dostopnih medijih kot so: Rtv Slovenija, POP TV, Radio Slovenija 1, rtvslo.si, 24ur.com, Delo in podobnih, na STA pa je bilo oddanih tudi več drugih sporočil za javnost, ki so se pojavljala v različnih medijih. V okviru družbenega vpliva imamo v načrtu število mladih raziskovalcev ohraniti med 3 in 4. Še naprej bodo naši visokošolski učitelji in drugi usposobljeni kadri mentorji doktorandom ter dodiplomskim študentom. Prav tako smo in bomo ostali odprti za sodelovanje pri izdelavi študentskih raziskovalnih nalog, predvsem Prešernovih nalog UL Medicinske fakultete.

V zvezi s kadri se bomo trudili, da bomo ostali privlačni za mlade raziskovalce, študente in tudi druge usposobljene kadre za izvedbo visokotehnoloških raziskovalnih procesov. Del kadrov, ki se skozi naše mentorske procese učno strokovno usposobi, bomo skušali obdržati ter tako ohraniti optimalno strukturo raziskovalne skupine. Doktorandi in drugi kadri, ki se usposabljaajo na kliniki, so visoko usposobljeni in zelo iskani na trgu delovne sile, tako javnega kot zasebnega sektorja.

Na Kliniki Golnik smo zavezani objavljati po načelih odprte znanosti. Posebno pozornost namenjamo tudi izobraževanju glede načel in uvedbe odprte znanosti.

Mednarodna vpetost

Klinika Golnik ima sklenjene pogodbe ali dogovore z institucijami v drugih državah oziroma z mednarodnimi organizacijami na strokovnem, izobraževalnem in raziskovalnem področju.

Klinika Golnik je sodelujoč center v evropski alergološki mreži odličnosti GA2LEN (UCARE center odličnosti za urtikarijo in ACARE center odličnosti za angioedem) in od Evropskega respiratornega združenja (ERS) priznan center za izobraževanje iz endoskopije dihal.

Klinika Golnik sodeluje z National Institute of Allergy and Infectious Disease, NIAD (ZDA), Imperial College London (Velika Britanija), Medizinische Universität Wien in Universitätsklinikum AKH Wien (Avstrija), Bethesda, Maryland, UC San Diego Medical Centre, Hillcrest, Kalifornija, The Mary H. Weiser Food Allergy Centre (MHWFAC), Michigan in Cincinnati Children's Hospital Medical Centre, Ohio (ZDA); University of Western Australia (Avstralija); University of Manchester in University of Southampton, (Velika Britanija); Charité – Universitätsmedizin Berlin, Supranational Reference Laboratory for Mycobacteria, Borstel in Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Oldenburg (Nemčija); Jagiellonian University Medical College, Krakov (Poljska); Medizinische Universität Graz (Avstrija); Evropsko organizacijo za raziskave in zdravljenje raka (EORTC). Klinika Golnik sodeluje še z institucijami: Klinični bolniški center Rijeka, Klinični bolniški center in Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb (Hrvaška); Dom zdravlja in Univerzitetni Klinični Centar Tuzla, Institut Sremska Kamenica, Bolnica Tešanj, Opća bolnica „Prim. dr. Abdulah Nakaš“, Sarajevo in Univerzitetni

klinički centar Republike Srpske, Banja Luka (BIH); Klinički centar Kragujevac (Srbija).

Klinika Golnik v mednarodnem prostoru deluje tako na publicističnem področju, kot na področju izmenjave biološkega materiala (MTA), kar nam omogoča izvedbo multicentričnih raziskav, ki jih lahko publiciramo v najboljših revijah področja.

Klinika Golnik je do konca leta 2023 sodelovala v mednarodnem Horizon 2020 projektu iLive, od leta 2024 pa izvajamo Horizon Europe projekt EUnetCCC, kjer sodeluje 31 držav in 163 različnih partnerjev.