

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

Opis

Pri izvajanju znanstvenoraziskovalne dejavnosti bomo stremeli k doseganju naslednjih dolgoročnih in strateških ciljev:

Biti pomemben razvijalec terapevtsko primernih fagnih pripravkov za humano terapijo (primeri sočutne uporabe). Bakteriofagi (fagi) predstavljajo obetavno alternativo antibiotikom, še posebej v primerih, ko so bakterije odporne na obstoječa protibakterijska sredstva. Cilj je razviti, preveriti in nuditi terapevtsko primerne fagne pripravke za humano terapijo, trenutno predvsem za sočutno uporabo – torej v primerih, ko ni drugih učinkovitih možnosti zdravljenja. Za to je potrebno vzpostaviti standardizirane postopke za izolacijo, karakterizacijo, produkcijo, shranjevanje in aplikacijo terapevtskih fagov, ki bodo skladni z medicinskimi in regulatornimi zahtevami. Ključnega pomena je tudi sodelovanje z zdravstvenimi ustanovami in regulatornimi organi, da se omogoči varen in etično ustrezen dostop do fagne terapije za bolnike v stiski. Uspešna izvedba nelicencirane (sočutne) terapije s fagom/fagi iz naše zbirke, ki smo ga/jih proizvedli sami bo opisana v objavi. Tovrstna objava študije, ki bo dokazovala naš prispevek, predstavlja kazalnik s katerim bomo spremljali doseganje cilja.

Vzpostavljena skupina strokovnjakov, ki bodo pripomogli k doseganju razvojnih ciljev. Napredne raziskave in razvoj na področju mikrobiologije, biotehnologije ter fagne terapije zahtevajo usposobljene strokovnjake. Zato je pomembno vlagati v izobraževanje, usposabljanje in specializacijo raziskovalcev, laboratorijskih strokovnjakov ter kliničnega osebja. Poudarek bo na interdisciplinarnem povezovanju med mikrobiologi, biotehnologi, zdravniki in bioinformatiki, saj je to ključno za uspešen razvoj in implementacijo inovativnih pristopov. Spodbujanje sodelovanja med akademskimi institucijami, industrijo in zdravstvenim sektorjem bo omogočilo oblikovanje trajnostnega kadrovskega potenciala. Aktivnosti bodo spremljane s kazalniki kot so: število doktorskih študentov, ki so tekom obdobja financiranja opravili doktorat, število magistrskih študentov, ki so tekom obdobja financiranja opravili magisterij, število študentov, ki na COBIKu opravljajo prakso, in zaposlovanje vrhunskih raziskovalcev.

Prepoznavnost mikrobioloških raziskav in države v tujini ter Nova mednarodna partnerstva. Raziskovalni dosežki so ključni za mednarodno prepoznavnost in konkurenčnost države na področju biomedicine in mikrobiologije, sodelovanje s tujimi raziskovalnimi institucijami, univerzami in podjetji pa je ključno za izmenjavo znanja, razvoj novih tehnologij in povečanje dostopa do raziskovalnih sredstev. Cilj je povečati vidnost mikrobioloških raziskav, prispevati k globalnim znanstvenim dognanjem in okrepiti vlogo države v mednarodnih raziskovalnih mrežah (aktivno sodelovanje na znanstvenih konferencah, objavljane rezultate v priznanih revijah, vključevanje v mednarodne raziskovalne projekte ter spodbujanje znanstvenih sodelovanj) ter graditi trdna mednarodna partnerstva, ki bodo omogočala skupne raziskovalne projekte in sodelovanje pri razvoju terapevtskih fagov in drugih inovativnih pristopov v mikrobiologiji. Kazalnik za spremljanje aktivnosti bo predstavljalo število aktivnih udeležb na mednarodnih usposabljanjih/konferencah in število vzpostavljenih povezav. To bo razvidno iz objavljenih povzetkov za konference, partnerstva bodo dodatno razvidna iz skupnih objav, skupnih pridobljenih sredstev za nove projekte ali podpisanih pogodb o sodelovanju.

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 vsak cilj navedite ukrep(e) za dosego cilja	Kazalnik za vsak ukrep navedite kazalnik za spremljanje doseganja ciljne vrednosti	Izhodiščna vrednost (2022) za vsak kazalnik navedite izhodiščno vrednost v letu 2022	Ciljna vrednost (2027) za vsak kazalnik navedite ciljno vrednost v letu 2027	Komentar kratak komentar o načinu spremljanja kazalnika, če kazalnik ni opredeljen številčno
1	biti pomemben razvijalec terapevtsko primernih fagnih pripravkov za humano terapijo (primeri sočutne uporabe)	(2) družbeni in gospodarski vpliv	izvedena nelicencirana (sočutna) terapija s fagom/fagi iz naše zbirke, ki smo ga/jih proizvedli sami	objava študija primera, ki dokazuje naš prispevek	0	1	
2	vzpostavljena skupina strokovnjakov, ki bodo pripomogli k doseganju razvojnih ciljev	(2) družbeni in gospodarski vpliv	omogočati povečano usposobljenost osebja in študentov	-število doktorskih študentov, ki so tekom obdobja financiranja opravili doktorat -število magistrskih študentov, ki so tekom obdobja financiranja opravili magisterij -število študentov, ki so na COBIKu opravljali prakso -zaposlovanje vrhunskih raziskovalcev	-0 -0 -0 -0	-1 -1 -1 -1	
3	prepoznavnost mikrobioloških raziskav in države v tujini	(1) znanstvena odličnost in (3) mednarodna vpetost	predstavitev rezultatov na mednarodnih konferencah, udeležba na mednarodnih izobraževanjih	število aktivnih udeležb na mednarodnih usposabljanjih/konferencah, kar je razvidno iz COBISS	0	8	
4	nova mednarodna partnerstva	(3) mednarodna vpetost	vzpostavitev stikov in mreženje na mednarodnih konferencah	število vzpostavljenih povezav, kar je razvidno iz skupnih objav, skupnih pridobljenih sredstev za nove projekte ali podpisanih pogodb o sodelovanju	0	2	

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

Opis

Celovito raziskovanje mikroorganizmov, njihovih medsebojnih interakcij ter razvoja novih terapevtskih pristopov zahteva večplastni pristop, ki združuje v nadaljevanju opisane razvojne cilje.

Razširjena zbirka mikroorganizmov, izoliranih iz mikrobiote ljudi in živali (bakterije in fagi) je ključna za raziskave na področju mikrobiologije, biomedicine in biotehnologije. Zbirka služi kot vir za študijo genetike mikroorganizmov in za razvoj novih terapevtskih pristopov, vključno z uporabo fagov kot alternativ antibiotikom in proučevanje mikrobnih interakcij. Vzpostavili bomo obsežno zbirko črevesnih anaerobov, ustnih anaerobov, kožnih predstavnikov rodov *Staphylococcus* in *Cutibacterium* ter fagov iz vseh treh mikrobiomov ter jih okarakterizirali na genomskem, morfološkem in funkcionalnem nivoju. S številom okarakteriziranih fagov in bakterij v knjižnici bomo spremljali doseganje ciljne vrednosti.

Vpeljani *in vitro* modeli za proučevanje interakcij med mikroorganizmi. Razvoj *in vitro* modelov omogoča raziskovalcem natančno preučevanje interakcij med bakterijami in fagi v nadzorovanih laboratorijskih pogojih. Ustrezne standardizirane *in vitro* metode so ključne za proučevanje učinkovitosti fagov, ki je predpogoj za pripravo potencialnih terapevtskih fagov. Razvili bomo *in vitro* modele za preverjanje susceptibilnosti kliničnih izolatov na fage iz zbirke, samostojno in v kombinaciji z antibiotiki. Razvijali bomo monomikrobne in polimikrobne biofilme na površinah, značilnih za izbrane mikrobne ekosisteme. Biofilme bomo opredelili s kultivacijo, sekvenciranjem in mikroskopiranjem ter jih uporabili za oceno protibiofilmske aktivnosti fagov pri določenih vrstah in mikrobnih združbah. Kazalniki s katerimi bomo spremljali opisane dejavnosti bodo priprava standardnih operativnih postopkov za *in vitro* testiranje susceptibilnosti kliničnih sevov na terapevtske fage ter objava članka z opisom metode za testiranje protibiofilmske aktivnosti fagov in drugih protibakterijskih sredstev.

Vzpostavljena metodologija za *in vivo* testiranje varnosti in učinkovitosti fagov in drugih protibakterijskih sredstev. Razvili bomo zanesljiv živalski model okužbe (na glodalcih). Doseganje navedenega cilja nam bo omogočilo izvedbo ustreznih predkliničnih raziskav, ki bodo pripomogle k razumevanju varnosti in učinkovitosti fagov in drugih protibakterijskih sredstev, razumevanju imunskega odziva, oceni neželenih učinkov in optimizaciji odmerjanja, kar je nujno za uspešen prenos v klinično uporabo. Doseganje cilja bo ovrednoteno z uspešno vzpostavljenim živalskim modelom in z objavo članka z opisom testiranja učinkovitosti na vzpostavljenem živalskem modelu in z rezultati učinkovitosti.

Oblikovani sistemi potrebnih metodoloških znanj za zagotavljanje kakovosti in standardizacije postopkov. Nenehno izboljševanje in širjenje metodološkega znanja na področju mikrobiologije, biotehnologije in biomedicine je ključno za napredek raziskav. To vključuje razvoj in optimizacijo laboratorijskih tehnik in platforme za proizvodnjo terapevtskih fagov, bioinformacijskih pristopov za genetsko karakterizacijo mikroorganizmov in eksperimentalnih modelov, ki omogočajo boljše razumevanje mikrobnih ekosistemov ter učinkovitosti terapevtskih fagov. Uspešen razvoj in optimizacijo opisanih tehnik in pristopov in s tem razširitev metodološkega znanja, bomo spremljali s sledečimi kazalniki: priprava standardnih operativnih postopkov za genetsko karakterizacijo novo izoliranih fagov, priprava standardnih operativnih postopkov za genetsko karakterizacijo novo izoliranih bakterij in priprava izvedbenih standardnih operativnih postopkov za proizvodnjo terapevtskih fagov.

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 vsak cilj navedite ukrep(e) za dosego cilja	Kazalnik za vsak ukrep navedite kazalnik za spremljanje doseganja ciljne vrednosti	Izhodiščna vrednost (2022) za vsak kazalnik navedite izhodiščno vrednost v letu 2022	Ciljna vrednost (2027) za vsak kazalnik navedite ciljno vrednost v letu 2027	Komentar kratek komentar o načinu spremljanja kazalnika, če kazalnik ni opredeljen številčno
1	razširjena zbirka mikroorganizmov, izoliranih iz mikrobiote ljudi in živali (bakterije in fagi)	(1) znanstvena odličnost, (2) družbeni in gospodarski vpliv	-karakterizacija bakteriofagov na genomskem, morfološkem in funkcionalnem nivoju -karakterizacija bakterij na genomskem nivoju	-število fagov v knjižnici -število bakterij v knjižnici	-10 -40	-30 -60	
2	vpeljeni in vitro modeli za proučevanje interakcij med mikroorganizmi	(1) znanstvena odličnost	-vzpostavitev standardizirane in vitro metode za testiranje susceptibilnosti kliničnih izolatov na terapevtske fage -vpeljava in vitro metode za preučevanje protibiofilmske aktivnosti fagov in drugih protibakterijskih sredstev	-priprava standardnih operativnih postopkov za in vitro testiranje susceptibilnosti kliničnih sevov na terapevtske fage -objava članka z opisom metode za testiranje protibiofilmske aktivnosti	-0 -0	-1 -1	
3	vzpostavljena metodologija za in vivo testiranje varnosti in učinkovitosti fagov in drugih protibakterijskih sredstev	(1) znanstvena odličnost	-razvoj zanesljivega živalskega modela okužbe umetnega sklepa -testiranje učinkovitosti fagov na živalskem modelu	-vzpostavljen živalski model -objava članka z opisom testiranja učinkovitosti na živalskem modelu in z rezultati učinkovitosti	- -0	- -1	-doseženost cilja da/ne -
4	oblikovani sistemi potrebnih metodoloških znanj za zagotavljanje kakovosti in standardizacije postopkov	(1) znanstvena odličnost	-vpeljava metod za genetsko karakterizacijo fagov -vpeljava metod za genetsko karakterizacijo bakterij -razvoj robustne proizvodne platforme za proizvodnjo terapevtskih fagov	-priprava standardnih operativnih postopkov za genetsko karakterizacijo novo izoliranih fagov -priprava standardnih operativnih postopkov za genetsko karakterizacijo novo izoliranih bakterij -priprava izvedbenih standardnih operativnih postopkov za proizvodnjo terapevtskih fagov	-0 -0 -0	-1 -1 -1	

C. Načrt izvajanja znanstvenoraziskovalne dejavnosti

Načrt

Delo v sklopu programskega stebra bo vključevalo aktivnosti na področju od *in vitro* izolacije in karakterizacije fagov, na fagih temelječih protibakterijskih učinkovih ter bakterij do poglobljenega *in vitro* ter *in vivo* testiranja protibakterijske učinkovitosti terapevtsko najprimernejših kandidatov.

V prvem sklopu tako načrtujemo kontinuirno povečevanje zbirke mikroorganizmov, izoliranih iz mikrobiote ljudi in živali. Bakterijske izolate bomo po potrebi bolj podrobno okarakterizirali (določili antibiogram, njihovo sposobnost tvorbe biofilma) in za tiste z najbolj relevantnimi lastnostmi določili nukleotidna zaporedja ter izvedli poglobljeno genomsko analizo. Fage, ki jih bomo izolirali, bomo s presejalnimi testi uvrstili v dve skupini: terapevtsko uporabne fage in ostale fage. Presejalni testi bodo vključevali metode kot so določanje nabora gostiteljev na knjižnici bakterij in določanje morfologije z elektronsko mikroskopijo. Za fage iz kategorije terapevtsko uporabnih fagov bomo izvedli dodatna testiranja, kot so genetska karakterizacija in določanje rastnih parametrov – na podlagi rezultatov teh testiranj bomo identificirali fage z najboljšim potencialom za terapevtsko uporabo. V naslednji fazi bomo z *in vitro* metodami preverjali protibakterijsko delovanje proti knjižnici izoliranih bakterijskih sevov, testiranja bodo obsegala tako določanje aktivnosti proti planktonskim celicam kot proti bakterijskim biofilmom. V tem sklopu načrtujemo razvoj *in vitro* metode za določanje občutljivosti planktonskih bakterijskih kultur na protibakterijska sredstva. Metoda bo temeljila na najnovejših smernicah za testiranje protibakterijskih sredstev in zagotavljala rezultate, primerljive s klasičnimi antibiogrami. S tem bo omogočena uporaba te metode tudi za testiranje občutljivosti kliničnih sevov, če prejmemo povpraševanje za sočutno uporabo fagov iz naše zbirke. V naslednji fazi bomo na različnih (klinično relevantnih) površinah tvorili bakterijske mono- in polimikrobne biofilme ter jih tretirali s protibakterijskimi sredstvi. Razvili bomo metodo, ki bo omogočala vrednotenje protibiofilmske aktivnosti sredstev in s katero bomo identificirali kandidatna sredstva, ki izkazujejo najboljšo protibakterijsko učinkovitost. Kandidatna sredstva z najboljšimi lastnostmi z vidika varnosti (primernost za humano terapijo) in učinkovitosti bomo testirali tudi *in vivo* na živalskih modelih. Zato bomo morali predhodno razviti živalski model okužbe z izbranimi sevi, ki se bodo tekom testiranja izkazali za najbolj relevantne (na primer: bodo kliničnega izvora, odporni na več antibiotikov in bodo dobri tvorci biofilma za okužbe, povezane z biofilmi). Živalske modele bomo razvijali na glodalcih zaradi praktičnosti in ekonomičnosti, modele okužb bomo poskušali čimbolj približati humanim okužbam, na primer z uporabo čim boljših približkov za humane vsadke v primeru razvoja modela okužbe umetnega sklepa. Pri vzpostavljanju živalskih modelov bomo sledili najnovejšim smernicam za delo z laboratorijskimi živalmi ter najnovejšim dognanjem na področju vzpostavljanja klinično relevantnih modelov. Za testiranje na *in vivo* modelih bomo potrebovali večje količine zelo čistih fagnih pripravkov, zato bomo razvili robusten platformni proizvodni proces. Testiranje protibakterijskih sredstev na živalih bomo načrtovali tako, da bodo protokoli zdravljenja čimbolj usklajeni s protokoli, ki so primerni za humano uporabo, pri čemer bomo v največji možni meri upoštevali prenosljivost postopkov in rezultatov, pridobljenih iz živalskih modelov, na ljudi. Iz rezultatov testiranja protibakterijskih sredstev na živalskih modelih bomo pridobili podatke, ki bodo prispevali k vrednotenju njihove varnosti in učinkovitosti. Protibakterijska sredstva (fage), ki jih bomo obsežneje karakterizirali in se bodo izkazala za terapevtsko primerna, bomo po potrebi proizvedli tudi za primer humane sočutne uporabe, če se bo pojavila potreba in bomo dobili povpraševanje iz strani zdravnikov. Razvita proizvodna platforma za proizvodnjo terapevtskih fagov bo omogočila hiter odziv na potencialno povpraševanje.

Rezultate *in vitro* ter *in vivo* testiranj protibakterijskih sredstev bomo predstavili na znanstvenih konferencah ter objavili v znanstvenih člankih. Skrbeli bomo za izobraževanje raziskovalnega kadra preko omogočanja aktivne udeležbe na konferencah, še večjo pozornost pa bomo namenili mentoriranju doktorskih in magistrskih študentov. Tekom programa bomo kandidirali za dodatna finančna sredstva v sklopu nacionalnih in mednarodnih razpisov, ki nam bodo omogočila izvedbo vseh zastavljenih aktivnosti, poglobljanje metodološke ekspertize ter usmerjanje na nova razvojna področja.

Aktivnosti so bile zasnovane tako, da zmanjšajo morebitna tveganja, koordinator pa bo rutinsko spremljal razvojno delo in doseganje ciljev. Uresničevanje ciljev bi potencialno lahko ogrozila nezmožnost pridobitve komplementarnega financiranja, vendar je verjetnost za to nizka, saj nekaj potrebnega komplementarnega financiranja v tem trenutku že imamo. Doseganje ciljev bomo spremljali preko vsakoletnega pregleda uresničevanja kazalnikov; v primeru da bomo pri katerem od ciljev identificirali zaostajanje v aktivnostih, bomo ukrepali tako, da bomo področje kadrovske okrepili, usmerili več pozornosti problematičnim področjem in uvedli bolj ažuren nadzor izvajanja aktivnosti.

Znanstvena odličnost

Načrtovane raziskave temeljijo na inovativnih in znanstveno utemeljenih pristopih za razvoj terapevtskih fagov, pri čemer se upoštevajo najvišji metodološki in etični standardi. Z razvojem standardnih operativnih postopkov za karakterizacijo in proizvodnjo terapevtskih fagov, karakterizacijo bakterij in izvedbo in vitro metod bomo stremeli k znanstveni kakovosti. Zastavljeni razvojni cilji so usklajeni z aktualnimi izzivi v medicini (bakterijska odpornost, iskanje alternativnih protibakterijskih sredstev, raziskovanje mikrobiote), kar zagotavlja relevantnost dosežkov. S povezovanjem mikrobiologije, biotehnologije, biomedicine in bioinformatike bomo dosegli inovativnost in interdisciplinarnost raziskav. Pri izvajanju postopkov na živalih se bomo striktno držali smernic ARRIVE ter skrbeli za dobrobit živali.

Pri izvajanju raziskav bodo raziskovalci upoštevali načela odprte znanosti (načelo FAIR), ki omogoča sledljivost, dostopnost, povezljivost in ponovno uporabnost raziskovalnih rezultatov, pridobljenih v okviru programa. Raziskovalci bodo sodelovali pri širjenju rezultatov raziskav z udeležbo in predstavitvijo na relevantnih znanstvenih konferencah, objavljanjem rezultatov v znanstvenih revijah odprtega dostopa ter komunikacijo z znanstveno skupnostjo in tudi širšo javnostjo. Pridobljeno znanje bomo redno ocenili z vidika možnosti zaščite, širjenja in izkoriščanja pravic intelektualne lastnine, da zagotovimo odgovorno in učinkovito upravljanje z raziskovalnimi dosežki. V primeru zaščite intelektualne lastnine bo dostop do raziskovalnih podatkov in drugih raziskovalnih rezultatov omogočen v skladu z načelom "odprto kolikor je mogoče, zaprto kolikor je potrebno". Pri objavljanju rezultatov v znanstvenih člankih ali pri prijavi patentov bomo skrbeli za dosledno navajanje vseh avtorjev, ki so prispevali k intelektualnemu delu, ter poročali o potencialnem konfliktu interesov.

Družbeni in gospodarski vpliv

Znanstvenoraziskovalno delo opisano v programu pomembno vpliva na gospodarski razvoj, saj prispeva k ustvarjanju novih izdelkov, tehnologij in inovacij. Kratkoročno načrtujemo razvoj inovativnih testnih modelov za validacijo fagov in drugih protibakterijskih učinkovin, s čimer bomo podprli potencialni razvoj izdelkov na osnovi fagov za terapevtsko uporabo. Dolgoročno bodo novi fagni izolati, poleg izboljševanja našega razumevanja biologije fagov, tudi potencialno uporabni za zdravljenje okužb pri bolnikih s hudimi bakterijskimi okužbami. Rezultati programa bodo prispevali k strategijam za izboljšanje zdravja.

Z zaposlovanjem doktorskih študentov in sodelovanjem magistrskih študentov bomo prispevali k izobraževanju mladih znanstvenikov na aktualnih znanstvenih področjih ter k okrepitvi sodelovanja med slovenskimi (izobraževalno) znanstvenimi ustanovami. COBIK sodeluje tudi pri organizaciji (mednarodnih) srečanj (npr. Slovensko srečanje bakteriofagov), kar prispeva k promociji države in dostopu do tujega znanja. S komuniciranjem pomena raziskav širši javnosti in podpiranjem povezovanja akademskega in gospodarskega sektorja bo COBIK sodeloval pri prenosu znanja v prakso.

Mednarodna vpetost

COBIK je dobro vpet v mednarodni prostor, kar se odraža s številnimi aktivnimi udeležbami na mednarodnih konferencah. Za uresničevanje strateških in dolgoročnih ciljev bomo vzpostavljali nova mednarodna partnerstva, kar bo razvidno iz skupnih publikacij z mednarodnimi partnerji, podpisanih pogodb o sodelovanju in s formalnim in neformalnim sodelovanjem z mednarodnimi partnerji. Kot doslej bo COBIK z mednarodnimi partnerji sodeloval pri kandidiranju za COST akcije, se potegoval za financiranje projektov iz sheme HORIZON ter kot član sodeloval v mednarodnih združenjih (na primer ESCMID, delovna skupina ESGNTA).