

Odbor za primijenjenu genomiku  
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

### **Primjena genomike u Hrvatskoj, upitnik**

#### *1. Ime i prezime, akademski naslov, funkcija, ustanova, adresa, e-mail adresa*

Floriana Bulić Jakuš, redoviti profesor u trajnom zvanju, Pročelnica Katedre za medicinsku biologiju i predstojnica Zavoda za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb, floriana@mef.hr

#### *2. Uža znanstvena problematika kojom se bavite (10 rečenica)*

Epigenetski mehanizmi, a posebno metilacija gena i genoma, danas se intenzivno istražuju da bi se rasvijetlila patogeneza različitih bolesti čovjeka, pronašli novi biomarkeri, razvile nove terapijske strategije te izbjegle kongenitalne malformacije. „Epimutacije“ su reverzibilne promjene unutar „epigenoma“, pa se npr. terapijski pokušava ponovo aktivirati gene koji bi djelovali u supresiji raka. Isto tako istraživanje metilacije važno je i na području regenerativne medicine gdje je od presudne važnosti da tkiva predviđena za transplantaciju ne ekspimiraju gene matičnosti koji bi mogli dovesti do hiperproliferacije i kompromitirane diferencijacije tj. doživjeti malignu transformaciju.

Područje istraživanja naše grupe, na temeljima Zagrebačke škole embriologije sisavaca, jest upravo normalna i poremećena reprodukcija i razvoj sisavaca te kancerogeneza (glodavci, čovjek). Procesi koje istražujemo (proliferacija, diferencijacija, matičnost stanica, apoptoza) koji se odvijaju kako tijekom embrionalnog razvoja tako i u odraslom organizmu, regulirani su epigenetskim mehanizmima koji utječu na gensku ekspresiju. U originalnim animalnim eksperimentalnim sustavima (in vitro i in vivo) istražujemo utjecaj različitih faktora iz okoliša- od biološki aktivnih molekula poput epigenetskih lijekova (DNA demetilacijski agensi, inhibitori histonske deacetilaze, esiRNA) do fizikalnih faktora koji mogu djelovati kao epigenatori tj mijenjati epigenetske oznake (metilacija DNA, histonske posttranslacijske modifikacije). Posebno se bavimo istraživanjem teratokarcinoma, epigenetskih promjena u procesu njegovog nastanka te terapijskog pristupa putem esiRNA molekula usmjerenih na utišavanje ekspresije gena od značaja za njegov nastanak.

#### *3. Navedite 10 vaših najznačajnijih radova*

Škreb N, Bulić F: Partial differentiation of rat egg-cylinders in serum free and protein free medium. *Develop Biol* 120, 584-586, 1987.

Szekely L, Jiang W-Q, Bulić-Jakuš F, Rosen A, Ringertz N, Klein G, Wiman KG: Cell type and differentiation dependent heterogeneity in retinoblastoma protein expression in SCID mouse fetuses. *Cell Growth Diff* 3, 149-156, 1992.

Bulić-Jakuš F, Vlahović M, Jurić-Lekić G, Crnek-Kunstelj V, Šerman D. Gastrulating rat embryo in a serum-free culture model: changes of development caused by teratogen 5-azacytidine. *ATLA* 27: 925-933, 1999.

Vlahović M, Bulić-Jakuš F, Jurić-Lekić G, Fučić A, Marić S, Šerman D: Changes in placenta and developing rat embryo caused by a demethylating agent 5-azacytidine. *Int J Dev Biol* 43, 843-846, 1999.

Bulić-Jakuš F, Strahinić-Belovari T, Marić S, Ježek D, Jurić-Lekić G, Vlahović M, Šerman D. Chemically defined protein-free *in vitro* culture of mammalian embryo does not restrict its developmental potential for differentiation of skin appendages. *Cells Tissues Organs* 169, 134-143, 2001.

Passarino G, Semino O, Magri C, Al-Zahery N, Benuzzi G, Quintana-Murci L, Andelinovic S, Bulic-Jakus F, Liu A, Arslan A, Santachiara Benerecetti S: The 49a,f haplotype 11 is a new marker of the EU19 lineage that traces migrations from northern regions of the Black Sea. *Human Immunology*, 62, 922-932, 2001.

Marić S., Bulić-Jakuš F., Ježek D., Jurić-Lekić G., Kos M. Vlahović M.: Expression of the proliferating cell nuclear antigen and protein products of tumor suppressor genes in the human foetal testis. *Andrologia* 36: 24-30, 2004

Šerman, A., Vlahović, M., Šerman, L., Bulić-Jakuš, F. DNA methylation as a regulatory mechanism for gene expression in mammals. *Coll Antropol*, 30, 665-671, 2006.

Bulić-Jakuš F, Ulamec M, Vlahović M, Sinčić N, Katušić A, Jurić-Lekić G, Šerman Lj, Krušlin B, Belicza M. Of mice and men: Teratomas and teratocarcinomas. *Coll Antropol* 30, 921-924, 2006.

Šerman Lj, Vlahović M, Šijan M, Bulić-Jakuš F, Šerman A, Sinčić N, Matijević R, Jurić-Lekić G, Katušić A: The impact of 5-azacytidine on placental weight, glycoprotein pattern and proliferating cell nuclear antigen expression in rat placenta. *Placenta* 28, 803-811, 2007.

Gošev I, Paić F, Đurić Ž, Gošev M, Ivčević S, Bulić-Jakuš F, Biočina B. Cardiac myxoma the great imitators: Comprehensive histopathological and molecular approach. *Int J Cardiol*, 164: 7-20, 2013.

#### *4. Znanstveno-istraživački projekti koje ste vodili ili u njima surađivali.*

##### Bila sam voditelj:

- 2013/14. Sveučilište u Zagrebu, POTPORE ISTRAŽIVANJIMA 1 (S POJAČANIM MATERIJALNIM TROŠKOVIMA): „Epigenetska osnova razvojnih procesa u sisavaca (*in vitro* i *in vivo*)“.
- od 2007. projekta MZOŠ „Eksperimentalni embrionalni tumori i razvoj sisavaca *in vivo* i *in vitro*“ te zamjenik voditelja programa (voditelj D. Ježek)
- 2002-2006 voditelj projekta MZOS „Eksperimentalni pristup reprodukcijском zdravlju u sisavaca“. Također tada sa svojim projektom sudjelujem u kolaborativnom projektu odobrenom 2004. godine „Biomedicinsko istraživanje reprodukcije i razvoja“ (voditelj D. Ježek, zamjenik F. Bulić-Jakuš).

##### Suradnik:

Od 1983. sudjelujem u domaćim tekućim projektima na području biomedicinskih znanosti- razvojna biologija sisavaca (voditelj: N. Škreb od 1993 voditelj: D. Šerman).

Od 1983-1993 sudjelujem u međunarodnim istraživačkim projektima razvojne i reprodukcijske biologije sisavaca (National Institutes of Health, Bethesda, USA i Small Supplies Programme of the World Health Organization Special Programme of Research Training in Human Reproduction, Geneva, Švicarska- voditelj N. Škreb).

1990-1992 kao postdoktorand sudjelujem u izvedbi projekta Cancerfonden, Švedska (voditelj: Georg Klein, Klas Wiman)..

1996-1998. sudjelujem u projektu Man and Biosphere, UNESCO (voditelj D. Šerman).

5. *Znanstveno-istraživački projekt koji vodite ili u njemu surađujete.*

- 2014. Sveučilište u Zagrebu, POTPORA ISTRAŽIVANJIMA, BM1.22, 60.000,00 kn „EPIGENETSKA OSNOVA RAZVOJA I TUMORIGENEZE U SISAVACA“

6. *Međunarodna suradnja.*

Glavni suradnici:

- dr. sc. Zdenko Herceg, voditelj Epigenetske grupe u International Agency of Reserch on Cancer-WHO, Lyon, France, svjetski priznati stručnjak u području epigenetike raka
- dr.sc.Anastas Georgiev Gospodinov, Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences, epigenetičar

7. *Najvažnija oprema Vašeg laboratorija*

U Zavodu za medicinsku biologiju nalaze se suvremeno opremljeni:

Licencirana nastamba za eksperimentalne životinje (C3H miševi i Fischer štakori)

Laboratorij za epigenetiku i molekularnu medicinu (digestor, PCR, elektroforeza DNA, RNA, proteina, aparat za proizvodnju miliQ-vode, termomikseri, spektrofotometar-*nanodrop*, autoklav, frižideri -80°C sa sigurnosnim sustavom, -40°C, -20°C, +4°C, sustav za *Western blotting*, sigurnosni ormari)

Laboratorij za in vitro kulturu i transplantaciju (binokularna lupa sa sustavom kamere u realnom vremenu, binokularne lupe, invertni mikroskop, mikromanipulator, laminar –flow, inkubatori)

Laboratorij za klasičnu histologiju, imunohistokemiju (digestor, mikrotomi, mikroskopi, sigurnosni ormari)

Tamna soba (transiluminator sa sustavom za vizualizaciju gelova)

9. *Oprema koju bi valjalo nabaviti*

- na razini Vašeg laboratorija:

PIROSEKVENCER

U prijavi projekta vezanog za nabavu potrebnog nam aparata za pirosekvenciranje sudjeluju brojni relevantni stručnjaci- bazičari, pedijatri, klinički genetičari, patolozi, ginekolozi itd., a član naše grupe već je obučen za rad u Grupi za epigenetiku, IARC, Lyon

Kako se radi o uređaju za vrlo precizno i kvantitativno sekvenciranje DNA, omogućit će nam se najsuvremenije istraživanje odnosa genetskih i epigenetskih varijacija i njihovog utjecaja na zdravlje i bolest te stvoriti neophodni preduvjeti za ravnopravno uključivanje naših pretkliničara, kliničara i ostalih zainteresiranih u svjetsku znanost, posebno u području reprodukcije i razvojnih procesa sisavaca (eksperimentalne životinje i čovjek).

10. *Vaše mišljenje o izobrazbi iz genomike u Vašem području, sadašnje stanje i kako unaprijediti:*

Na razini Medicinskog fakulteta, a pod vodstvom Katedre za medicinsku biologiju, izobražavamo niz godina studente medicine na hrvatskom i engleskom jeziku, studente dentalne medicine i ZVU na dodiplomskoj razini u osnovama genomike u nizu obveznih kolegija (npr. na studiju medicine Medicinska biologija na prvoj godini studija, Medicinska genetika i kolegij Etika na šestoj godini studija) i nekoliko izbornih kolegija kao što su Molekularna biologija u medicini, Genom čovjeka).

Na poslijediplomskoj razini sudjelujemo u Doktorskom studiju biomedicina i zdravstvo s metodološkim kolegijem Metode molekularne biologije u medicini na hrvatskom i engleskom jeziku u kojeg su uključeni mnogi nastavnici relevantni za ovo područje (kako bazičari, tako i kliničari) koji su svoju izobrazbu stekli u inozemstvu, a aktivno se bave ovim područjem, a vodimo granske kolegija posvećene ovoj problematici (npr. Epigenetika, Nestabilnost genoma).

*11. Sažeto prikazite primjenu genomike u Vašem području u nas i usporedite sa svijetom.*

Danas se u svijetu, uz proučavanje genoma, intenzivno provodi istraživanje epigenoma kako bi se što bolje razumjeli razni klinički entiteti. Budući da se epigenom mijenja u razvojnim procesima kako u zametku tako i u odraslom organizmu te u tumorima, a provodimo niz gore opisanih relevantnih istraživanja, Katedra za medicinsku biologiju bi u svojoj temeljno-znanstvenoj problematici trebala podršku u istraživanju na razini cijelog epigenoma, a spremni smo i sudjelovati u kliničkom radu jer imamo eminentne suradnike na Katedri koji sudjeluju u našem kolegiju Medicinska genetika i Doktorskom studiju a koji su liječnici - genetičari.

Kao i bilo kakva druga značajna znanstvena aktivnost, genomika i epigenomika zahtijeva materijalnu podršku koja je na razini naše države minimalna, a svijetu se primjereno financira obzirom na njezinu važnost, u našem slučaju prvenstveno u medicini.

*12. Da li su u nas zadovoljavajući etički i pravni vidovi primjene genomike? Sažeto prikazite u Vašem području i navedite prijedloge.*

Na Medicinskom fakultetu se slijede suvremeni etički principi kako u radu s eksperimentalnim životinjama tako i u radu s ljudskim materijalom porijeklom od živih i preminulih donora uz dozvolu odgovarajućih povjerenstava (Povjerenstvo za dobrobit životinja, Središnje etičko povjerenstvo).

*13. Da li je u nas dovoljno razvijena informatička potpora primjeni genomike? Što predlažete?*

Informatička podrška bi trebala biti dostupna na razini cijele države.

*14. Da li su Vam dostupne sve genomičke baze podataka, ako nisu što predlažete da se poduzme.*

Trebalo bi unaprijediti dostupnost ulaganjem sredstava.

*15. Kako unaprijediti suradnju u genomici u nas (primjerice ustroj genomičke informacijske mreže)?*

Podržavam.

*16. Dopunite upitnik prema Vašem nahođenju!*

Uz veća ulaganja u materijalne troškove, potrebna su ulaganja u novo zapošljavanje (visoka i srednja stručna sprema), a posebno u napredovanje već izobraženih i jako entuzijastičnih mladih stručnjaka kako bi se spriječio njihov odljev u daleko stimulativnije sredine!