

Odbor za primijenjenu genomiku  
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.

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

(Molimo da odgovore napišete običnim tiskom u nastavku upita, izostavite pitanja koja se ne odnose na Vaše djelovanje, te da odgovor pošaljete zaključno do utorka, 02. travnja 2013.)

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

Silva Katušić Hećimović, dr.sc., viši znanstveni suradnik, voditelj Laboratorija za molekularnu neurofarmakologiju, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Bijenicka 54, Zagreb, [silva.hecimovic@irb.hr](mailto:silva.hecimovic@irb.hr)

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

Primarna aktivnost moje grupe vezana je uz istraživanje molekularnog mehanizma nastanka Alzheimerove bolesti te istraživanje lipidnih biomarkera ove bolesti. Paralelno radimo i genetska ispitivanja nekih nasljednih oboljenja s ciljem potvrde dijagnoze. Primjenom metoda molekularne i stanične biologije istražujemo na koji način promijenjen metabolizam kolesterola doprinosi nastanku Alzheimerove bolesti, tj. povećanju razine peptida amiloid-beta koji se smatra glavnim uzročnikom bolesti. Ova istraživanja su bazirana na *in vitro* staničnim modelima i na *in vivo* mišjim modelima bolesti. Primjenom metode masene spektrometrije istražujemo promjene lipidnih vrsta u likvoru osoba s Alzheimerovom bolesti. Pretpostavljamo da promijenjen metabolizam lipida (posebno kolesterola) predstavlja okidač patoloških procesa koji dovode do nastanka Alzheimerove bolesti.

3. *Navedite 10 vaših najznačajnijih radova*

1. Malnar M, **Hecimovic S**, Mattsson N, Zetterberg H. (2014) Bidirectional links between Alzheimer's disease and Niemann-Pick type C disease. *NeurobiolDis*, doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.033

2. Malnar M, Kosicek M, Lisica A, Posavec M, Krolo A, Njavro J, Omerbasic D, Tahirovic S, **Hecimovic S**. (2012) Cholesterol-depletion corrects APP and BACE1 mistrafficking in NPC1-deficient cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 1822:1270-83.

3. Kosicek M, Zetterberg H, Andreasen N, Peter-Katalinic J, **Hecimovic S**. (2012) Elevated cerebrospinal fluid sphingomyelin levels in prodromal Alzheimer's disease, *Neuroscience letters* 516:302-5.

4. Kosicek M, Kirsch S, Bene R, Trkanjec Z, Titlic M, Bindila L, Peter-Katalinic J, **Hecimovic S**. (2010) Nano-HPLC-MS analysis of phospholipids in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients-a pilot study. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 98: 2929-37.

5. Malnar M, Kosicek M, Mitterreiter S, Omerbasic D, Lichtenthaler SF, Goate A, **Hecimovic S**. (2010) Niemann Pick type C cells show cholesterol dependent decrease of APP expression at the cell surface its increased processing through the  $\beta$ -secretase pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 1802: 682-91.

6. Kosicek M, Malnar M, Goate A, **Hecimovic S**. (2010) Cholesterol accumulation in Niemann Pick type C (NPC) model cells causes a shift in APP localization to lipid rafts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 393: 404-9.

7. Song H, **Hecimovic S**, Goate A, Hsu FF, et al. (2004) Characterization of N-terminal processing of group VIA phospholipase A2 and of potential cleavage sites of amyloid precursor protein constructs by automated identification of signature peptides in LC/MS/MS analyses of proteolytic digests. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry* 15:1780-93.

8. **Hecimovic S**, Wang J, Martinez M, Goate A (2004) Mutations in APP have independent effects on A $\beta$  and CTF $\gamma$  generation. *Neurobiology of Disease* 17: 205-218.

IF: 5.121

9. Cam JA, Zerbinatti CV, Knisely JM, **Hecimovic S**, Yonghe L, Bu G (2004) The LDL receptor-related protein 1B retains APP at the cell surface and reduces amyloid- $\beta$  peptide production.

*Journal of Biological Chemistry* 279: 29639-46.

10. Wang J, Brunkan AL, **Hecimovic S**, Walker E, Goate A (2004) Conserved "PAL" sequence in presenilins is essential for  $\gamma$ -secretase activity, but not required for formation or stabilization of  $\gamma$ -secretase complex. *Neurobiology of Disease* 15: 654-666.

11. Schroeter EH, Ilagan MXG, Brunkan AL, **Hecimovic S**, Li Y-M, Xu M, Lewis HD, Saxena MT, De Strooper B, Coonrod A, Tomita T, Iwatsubo T, Moore CL, Shearman M, Goate A, Wolfe MS, Kopan R (2003) A presenilin dimer at the core of the gamma-secretase enzyme: insights from parallel analysis of Notch 1 and APP proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 100: 13075-80.

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

**MZOS (2007-2013)**

Naslov: Mehanizam djelovanja kolesterola u nastanku Alzheimerove bolesti

Uloga: Voditelj

**Bilateralni projekt DAAD (Njemačka) i MZOS (20012-2013)**

Naslov: Molekularni mehanizam djelovanja kolesterola na metabolizam proteina APP i BACE1 - dva ključna proteina Alzheimerove bolesti

Uloga: Voditelj

**Bilateralni projekt: DAAD (Njemačka) i Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa (Republika Hrvatska) (2010-2011)**

Naslov: Alzheimerova bolest – uloga kolesterola na procesiranje i lokalizaciju obitelji proteina APP

Uloga: Voditelj

**Bilateralni projekt: DAAD (Njemačka) i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa (Republika Hrvatska) (2007-2008)**

Naslov: Mjesta djelovanja enzima  $\gamma$ -sekretaze u stanicima

Uloga: Voditelj

**Bilateralni projekt SAD i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa (Republika Hrvatska) (2006-2009)**

Naslov: Uloga kolesterola u Alzheimerovoj bolesti

Uloga: Voditelj

**NIH -Fogarty International Research Collaboration Award - SAD (2005-2008)**

Naslov: The role of cholesterol in Alzheimer's disease

Uloga: Suradnik

**Daniel Weinstock Research Fund for Alzheimer's Disease (2003-2004)**

Naslov: Molecular characterization of the S3-like cleavage of APP

Uloga: Suradnik

**McDonnell fellowship (2002-2003)**

**Alzheimer's Disease Research Center – McDonnell Fund**

Naslov: The role of the S3-like cleavage of APP in familial Alzheimer's disease

Uloga: Suradnik

**The John Douglas French Alzheimer's Foundation (2002-2004)**

Naslov: Molecular characterization of the sites of  $\gamma$ -secretase cleavage

Uloga: Voditelj

**Fulbright stipendija (2001-2002)**

**Vlada SAD**

Naslov: Molecular mechanism of Alzheimer's disease - the role of presenilin 1

Uloga: Voditelj

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

**Swiss National Science Foundation - SCOPES: Joint Research Project (2014-2016)**

Naslov: The molecular links between cholesterol homeostasis, membrane trafficking and Alzheimer's disease

Uloga: Voditelj

**FP7-PEOPLE-2013-IEF (Marie Curie) (2014-2016)**

Naslov: Presenilin 2 - a protector against Alzheimer's disease

Uloga: Koordinator / Mentor

**Unity Through Knowledge Fund (2013-2015)**

Naslov: Lysosomal dysfunction as a common mechanism of neurodegenerative diseases

Uloga: Voditelj

*6. Međunarodna suradnja.*

**Alison Goate**, director Hope Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, SAD

**Christian Haass**, director German Center for Neurodegenerative Diseases, Minhen, Njemačka

**Stefan Lichtenthaler**, Group leader, German Center for Neurodegenerative Diseases, Minhen, Njemačka

**Jochen Walter**, Group leader, Department of Neurology, University of Bonn, Njemačka

**Christine von Arnim**, Group leader, Department of Neurology, University of Ulm, Njemačka

**Henrik Zetterberg**, Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Psychiatry and Neurochemistry, the Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Mölndal, Sweden.

**Niklas Mattsson**, Institute of Neuroscience and Physiology, Department of Psychiatry and Neurochemistry, the Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Mölndal, Švedska.

**Jasna Peter-Katalinić**, Insitute of Medical Physics and Biophysics, University of Munster, Njemačka

7. Najvažnija oprema Vašeg laboratorija  
Fluorimetar i luminometar

9. Oprema koju bi valjalo nabaviti

- na razini Vašeg laboratorija – table-top ultracentrifuga
- na razini Vaše ustanova – FACS (stanični sorter), fluorescent microscope for live cell imaging, oprema za Radiochemistry laboratory, animal facility
- centralno na razini države time da bude na raspolaganje uz razumne uvijete – maseni spektrometar za bioimaging

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

- *dodiplomska* – nedovoljno zastupljena kao kolegij na fakultetima iz područja prirodnih i biomedicinskih znanosti, neophodna praktična primjena tj. vježbe
- *poslijediplomska doktorska* – izuzetno loše i nedovoljno zastupljena
- *poslijediplomska specijalistička* – rijetko ili nikako zastupljena

Hrvatska zbog nedovoljnog ulaganja u znanost nema dovoljan broj stručnjaka iz ovog područja. Uz neophodnu edukaciju u vidu postdokorskog usavršavanja i nabavljanje opreme neophodno je uvesti kolegije na gore spomenutim fakultetima koji bi uz teorijsku nastavu imali adekvatno zastupljen praktični dio nastave tj. vježbe. Suradnja s vodećim stručnjacima u inozemstvu iz ovog područja je također ključna za lakši i brži transfer znanja.

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

U području biomedicine i zdravlja genomika je vrlo slabo zastupljena, ponajviše zbog nedostatka znanja i financijskih sredstava. Za razliku od nas, u ostalim razvijenim zemaljama genomika predstavlja važan dio suradnje između kliničara i znanstvenika.

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

Što se tiče etičkog aspekta mislim da da, nisam dovoljno upućena u pravne okvire.

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

Nije. Predlažem dodatno ulaganje u edukaciju (dodiplomsku i poslijediplomsku) iz područja bioinformatike.

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

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

Prijedlog za ustroj genomičke informacijske mreže je dobar i bilo bi ga dobro translirati i na druga područja.

16. Dopunite upitnik prema Vašem nahođenju!