

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*

Sonja Levanat, dr sc, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, voditeljica Laboratorija za nasljedni rak, Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Rudjer Boskovic, Zagreb te redovita profesorica izabrana u nastavno zvanje na Sveučilištu u Rijeci;
Institut Rudjer Boskovic, Bijenička 54, Zagreb;
levanat@irb.hr

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

Uža znanstvena problematika vezana je za prijenos signala uz poseban naglasak na uvođenje novih istraživačkih tehnologija.

Glavni model u znanstvenim istraživanjima je signalni put Hedgehog-Gli, poznat i pod drugim nazivima (Hh-Gli, Hedgehog-Patched Hh-Ptc, Hh/Ptc/Smo) koji je evolucijski visoko očuvan put prijenosa signala od stanične membrane do jezgre. Put ima ključnu ulogu u normalnom razvoju a njegovo poremećeno funkcioniranje povezuje se s razvojnim deformacijama i rakom. Glavno područje istraživanja su mehanizmi poremećenog aktiviranja Hh-Gli puta u nekim tumorima; budući sudjeluje u jednoj trećini svih smrtonosnih tumora postaje vrlo značajnom metom potencijalnih terapija raka. Istraživanja uključuju interakcije s drugim putevima i genima kao i mogućnosti inhibiranja signalnog puta i time rasta tumora. Također se istražuju i epigenetski čimbenici regulacije Hh-Gli signalnog puta koji su do sada rezultirali hipotezom da je metilacija promotora jedan od aspekta regulacije (u slučaju Ptch gena).

Primijenjena znanstvena istraživanja vezana su uz rak i nasljedne bolesti, i usmjerena su na razvoj postupaka koji mogu poslužiti u dijagnostici nasljednih bolesti te u terapiji raka. To su prvenstveno primijenjena istraživanja vezana uz nasljedni rak dojke, posebno na gene BRCA1 i BRCA2 čija analiza može poslužiti u ranoj dijagnostici i terapiji, te na razvoj novih metoda koje bi se mogle koristiti i za druge tumore i nasljedne bolesti.

Jedan od novih smjerova je razvoj bioinformatike i *in silico* modela na temelju rezultata glavnih istraživačkih i primijenjenih usmjerenja.

3. *Navedite 10 vaših najznačajnijih radova*

Vuk-Pavlović S, Opara EC, Levanat S, Vrbanec D, Pavelić K (1986) Autocrine tumor growth regulation and tumor-associated hypoglycemia in murine melanoma B16 in vivo. **Cancer Res** 46:2208-2213.

Levanat S, Pavelić K (1989) Isolation and purification of a substance immunologically cross-reactive with insulin (SICRI) from tumor tissue. **Int J Biochem** 21:509-515.

Slade N, Levanat S, Spaventi S, Pavelić K (1991) Collagenase derived from human fibrosarcoma is responsible for degradation of basement membrane. **Int J Exp Path** 72:715-724.

Johnson DR, Levanat S, Bale AE (1995) Direct molecular analysis of archival tumor tissue for loss of heterozygosity. **BioTechniques** 19(2):190-192.

Levanat S, Gorlin RJ, Fallet S, Johnson DR, Fantasia JE, Bale AE (1996) A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. **Nature genetics** 12:85-87.

Shimkets R, Gailani M, Siu V, Yang-Feng T, Pressman C, Levanat S, Goldstein A, Dean M, Bale AE (1996) Molecular analysis of chromosome 9q deletions in two Gorlin syndrome patients. **Am J Hum Genet** 59:417-422.

Levanat S, Pavelić B, Crnić I, Orešković S, Manojlović S (2000) Involvement of PTCH gene in various noninflammatory cysts. **Journal of Molecular Medicine** 78:140-146.

Cretnik M, Musani V, Oreskovic S, Leovic D, Levanat S (2007) The Patched gene is epigenetically regulated in ovarian dermoids and fibromas, but not in basocellular carcinomas. **Int J Mol Med** 19:875-883.

Cretnik M, Poje G, Musani V, Kruslin B, Ozretic P, Tomas D, Situm M, Levanat S (2009) Involvement of p16 and PTCH in pathogenesis of melanoma and basal cell carcinoma **Int J Oncol** 34: 1045-1050.

Levanat S, Musani V, Cvok ML, Susac I, Sabol M, Ozretic P, Car D, Eljuga D, Eljuga L, Eljuga D (2012) Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. **Gene** 498(2):169-76.

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

Projekti koje sam vodila od 1996.godine:

2012. - Terry Fox donacija kanadskog veleposlanstva, projekt "Role of survivin as a predictive and prognostic marker in breast cancer" ;

2007. - 2013. projekt "Prijenos signala u tumorima: Hh-Gli put, interakcije i potencijalne terapije", Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa (MZOŠ) RH ;

2009. – Terry Fox donacija kanadskog veleposlanstva, projekt "Nasljedni karcinom dojke u Hrvatskoj";

2005. - 2007. Tehnologijski projekt "Razrada metode određivanja nasljedne sklonosti raku dojke u Hrvatskoj" MZOŠ;

2002. – 2006. projekt "Signalni put SHH/PTCH/SMO u tumorima i malformacijama" MZOŠ;

1996. – 2001. projekt "Genetička istraživanja Gorlinova sindroma" Ministarstvo znanosti i tehnologije RH;

Projekti na kojima sam surađivala:

pod voditeljstvo prof dr Krešimira Pavelića od 1982. do 1992; te suradnica na projektu prof dr Allena Bale-a School of Medicine, Yale University, SAD od 1993.-1995.

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

Projekti koji su u tijeku:

2014. – Terry Fox donacija kanadskog veleposlanstva, projekt "MicroRNA profiling of ovarian cancer ", voditeljica;

suradnica na projektu

2013. -2016. pod voditeljstvom dr O.Vugreka FP7-Regpot projekt InnoMol

6. Međunarodna suradnja.

2007. - 2009. voditeljica Bilateralnog projekta s Mađarskom (Institut za onkologiju u Budimpešti), "Nasljedni karcinom dojke u Hrvatskoj i Mađarskoj";

2003. - 2005. voditeljica Bilateralnog projekta Cogito između Francuske i Hrvatske "Molekularna genetika Gorlinova sindroma" , Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske i Francuske;

2002. – 2004. voditeljica Hrvatsko-austrijskog projekta “Uloga SHH/PTCH/SMO puta u onkogenezi. Mehanizmi regulacije SHH/PTCH/SMO puta u raznim patološkim stanjima”;

1997. – 1999. voditeljica Hrvatsko-Slovenskog projekta“Molekularni aspekti malignosti ”, Ministarstva znanosti i tehnologije RH i Slovenije;

7. Najvažnija oprema Vašeg laboratorija

Aparat za sekvenciranje ABI PRISM 310 i HR-1 aparat (high resolution melting) kojima je omogućeno ne samo sekvenciranje nego i razni vidovi fragmentarne analize

8. Oprema koju bi valjalo nabaviti

- *na razini Vašeg laboratorija*

prvenstveno novi HR-1 aparat za analizu točke taljenja te time karakterizacije fragmenata DNA

- *na razini Vaše ustanove*

novi aparat za sekvencioniranje i uhodati novu tehnologiju NGS (next generation sequencing) kroz razvoj centra na razini barem Županije ako ne cijele zemlje.

- *centralno na razini države time da bude na raspolaganje uz razumne uvijete*

Otvoriti centar za genetsku analizu (uključivo sekvencioniranja svih vrsta, analize haplotipa raznim metodama, fragmentarne analize raznim metodama, analize slijedova jedno i dvolančane DNA i sl).

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

- *dodiplomska*

bilo bi potrebno pojačati obrazovanje u području genetike sa aspekata i molekularne biologije i biokemije, uključivanje edukacije u korištenju baza podataka putem interneta

- *poslijediplomska doktorska*

bilo bi potrebno pojačati obrazovanje u području genetike sa aspekata i molekularne biologije i biokemije prilagođenih za strukovna obrazovanja u smjeru medicine, bitehnologije ili kemije, uključivanje edukacije u korištenju baza podataka putem interneta sa aspekta pojedinih struka bilo kroz seminare ili organizirane tečajeve

- *poslijediplomska specijalistička*

pojačati obrazovanje u području genetike sa sa aspekta pojedinih struka (kliničke ili bazične medicine, farmakologije i/ili biologije te kemije), uključivanje edukacije kroz praktičnu nastavu u korištenju baza podataka putem interneta

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

U svom timu imam osposobljen kadar za takav posao (kroz edukacije u inozemstvu, te jednog studenta doktorskog studija koji se educira u području bioinformatike) ali uz financijska ograničenja.

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

Kod nas se etički principi počinju uvađati u skladu sa trendovima i principima u svijetu. Postoje etička povjerenstva u klinikama, jedino nisu ujednačeni postupci te se često rješavaju previše sporo.

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

Nije razvijena informatička potpora koja je neophodna u primjeni genomike i ona se uglavnom odvija u svijesti mentora i voditelja te tako može biti usmjerena na edukaciju mlađih kadrova. Kod nas je edukacija u tom smjeru nedovoljna i neadekvatna te vrlo fragmentirana. Nužna je edukacija po kursevima i tečajevima u inozemstvu kojih ima. Predložila bih veće mogućnosti edukacije od postojećih - primjer je da polaznik poslijediplomskih doktorskog studija često ne nalazi dovoljno stručnih kadrova kod nas u tom području.

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

Nisu dostupne i često je potrebno imati veća financijska sredstva.

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

Nužno bi bilo formirati baze podataka u različitim područjima (za neke postoje, ali su zatvorene, gotovo privatne, neki aspekti moraju biti zatvoreni i tajni ali moralo bi postojati neko jezgro) ali prije takvog zahvata nužna je edukacija potencijalnih korisnika i nositelja pojedinih baza. Npr nužno je spriječiti krive stavove na početku, koji ometaju neke pionirske pokušaje da se oforme kod nas, da se ne shvati da se radi o privatiziranju ili davanju/skrivanju nekih informacija (baza podataka, uzoraka i dr) nekome, nego da se formira jedan globalni network, *informacijska mreža*.

15. Dopunite upitnik prema Vašem nahođenju!

Na razini cijele akademske zajednice predlažem organizaciju centra /network-a, mreže/ za baze podataka (tumora, nasljednih tumora, tkiva, parafinskih, smrznutih, DNA, populacijskih i td., in silico analiza, i sl), također edukaciju kroz organizacije tečajeva, predavanja, iskustava nekih zemalja i sl, vodiča za korištenje raznih vidova podataka i baza podataka putem novih alata.