

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*

Siniša Volarević, profesor dr. sc., pročelnik Zavoda za molekularnu medicinu i biotehnologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci.

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

Glavni ciljevi moje istraživačke skupine su razjasniti molekularne mehanizme putem kojih stanica prepoznaje pogreške u sintezi ribosoma i na njih reagira te odrediti ulogu tih mehanizama u nastanku bolesti. Upotrebom najmodernijih tehnologija manipulacije gena u mišu otkrili smo kontrolni mehanizam koji se aktivira pogreškama u sintezi ribosoma. U nastavku istraživanja dokazali smo da je supresor tumora p53 ključna komponenta u ovom kontrolnom mehanizmu te da je odgovoran za nastanak kongenitalnih malformacija u miševa koji imaju mutacije gena za ribosomske proteine. Intenzivno istražujemo mehanizme putem kojih p53 uzrokuje taj patološki fenotip. U zadnjih nekoliko godina otkrili su da su ribosomski proteini L5 i L11 ključni aktivatori supresora tumora p53 pogreškama u sintezi ribosoma i razjasnili detaljne molekularne mehanizme te regulacije. Nedavno smo identificirali prve somatske mutacije L5 i L11 u zloćudnim tumorima u ljudi. Naši sadašnji naponi usmjereni su prema proizvodnji miševa u koje ćemo uvesti te mutacije L5 i L11 u svrhu dokazivanja njihove uloge u nastanku zloćudnih tumora. Osim toga, upotrebom najmodernijih metoda proteomike identificiramo nove komponente gore opisanog kontrolnog mehanizma te razjašnjavamo njihove uloge u nastanku bolesti.

3. *Navedite 10 vaših najznačajnijih radova*

1. **Volarević S**, Burns CM, Sussman JJ, Ashwell JD. Intimate association of Thy-1 and the T cell antigen receptor with the CD45 tyrosine phosphatase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1990; 87:7085-7089.

2. **Volarević S**, Niklinska BB, Burns CM, Yamada H, June CH, Dumont FJ, Ashwell JD. The CD45 tyrosine phosphatase regulates phosphotyrosine homeostasis and its loss reveals a novel pattern of late T cell receptor induced Ca²⁺ oscillation. *Journal of Experimental Medicine*, 1992; 176:835-844.

3. **Volarević S**, Niklinska BB, Burns CM, June CH, Weissman AM, Ashwell JD. Regulation of TCR signaling by CD45 lacking transmembrane and extracellular domains. *Science.*, 1993; 260:541-544.

4. **Volarević S**, Steward M, Ledermann B, Zilberman F, Terracciano L, Montini E, Grompe M, Kozma S, Thomas G. Proliferation, but not growth, blocked by conditional deletion of 40S ribosomal protein S6. *Science*, 2000; 288:2045-2047 .

5. Šulić S, Panić L, Barkić M, Merćep M, Uzelac M, **Volarević S**. Inactivation of S6 ribosomal protein gene in T lymphocytes activates a p53-dependent checkpoint response. *Genes and Development*, 2005; 19:3070-3082.

6. Panić L, Tamarut S, Sticker-Jantscheff M, Barkić M, Solter D, Uzelac M, Grabušić K, **Volarević S**. Ribosomal Protein S6 gene haploinsufficiency is associated with activation of a p53-dependent checkpoint during gastrulation. *Molecular Cellular Biology*, 2006; 26:8880-8891.
7. Barkić M, Crnomarković S, Panić L, Grabušić K, Cokarić M, Tamarut S, Bogetić I, **Volarević S**. The p53 tumor suppressor causes congenital malformations in Rpl24-deficient mice and promotes their survival. *Molecular Cellular Biology*, 2009; 29:2489-2504.
8. Sideridou M, Zakopoulou R, Evangelou K, Lontos M, Kotsinas A, Rampakakis E, Gagos S, Kahata K, Grabusic K, Gkouskou K, Kolettas E, **Volarević S**, Eliopoulos A, Zannis-Hadjopoulos M, Moustakas A and Gorgoulis VG. Cdc6 acts as a “switch” at the *E-cadherin* locus linking transcriptional repression to activation of replication. 2011; *Journal of Cell Biology*, 195:1123-40.
9. Golomb L, Bublick DR, Wilder S, Nevo R, Kiss V, Grabušić K, **Volarević S**, Oren M. Importin 7 and exportin 1 link c-Myc and p53 to regulation of ribosomal biogenesis. *Molecular Cell*, 2012; 45:222-32.
10. Bursać S, Brdovčak MC, Pfannkuchen M, Oršolić I, Golomb L, Zhu Y, Katz C, Daftuar L, Grabušić K, Vukelić I, Filić V, Oren M, Prives C, **Volarević S**. Mutual protection of ribosomal proteins L5 and L11 from degradation is essential for p53 activation upon ribosomal biogenesis stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2012; 109: 20467-72.

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

- 2009.-2011. Fond „Jedinstvo uz pomoć znanja“ (UKF); voditelj projekta
- 2006.-2011. Hrvatski institut za tehnologiju - HIT (Tehnologijski projekt); voditelj projekta
- 2002.-2004. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa - MZOŠ (Tehnologijski projekt); suvoditelj projekta
- 2001.-2006. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa - MZOŠ (Znanstveni projekt); voditelj projekta
- 2001.-2003. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa - MZOŠ (Znanstveni projekt); voditelj projekta
- 2001.-2003. Swiss National Science Foundation (SCOPE program); voditelj projekta

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

- 2012.-2014. Hrvatska zaklada za znanost; voditelj projekta
- 2010.-2013. EU FP7 REGPOT projekt „TransMedRi“; voditelj dijela projekta iz područja onkologije
- 2009.-2013. Veliki kolaborativni znanstveni EU FP7 projekt „INFLACARE“; voditelj dijela projekta
- 2007.-2013. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa - MZOŠ (Znanstveni projekt); voditelj projekta

6. Međunarodna suradnja.

Moshe Oren (Weizmann Institute, Izrael), Carol Prives (Columbia University, SAD), Jiri Bartek (Danish Cancer Institute, Danska), Andre Gerber (University of Surrey, Guildford, Engleska), Vassilis Gorgoulis (University of Athens, Grčka), Manolis Pasparakis (University of Cologne, Njemačka), Neil Perkins (University of Newcastle, Engleska), Matthias Gstaiger (ETH, Švicarska), Kiu Liu (University of Umea, Švedska), Massimo Derenzini (University of Bologna, Italija), Davor Solter (Institute of Medical Biology, Singapur) i George Thomas (University of Barcelona, Španjolska).

7. Najvažnija oprema Vašeg laboratorija

Sva osnovna oprema potrebna za rad u području molekularne i stanične biologije te genetike. Od kapitalne opreme imamo moderni konfokalni mikroskop (Zeiss LSM700).

9. Oprema koju bi valjalo nabaviti

- na razini Vašeg laboratorija

Sitna nova oprema, te zamjena dotrajale opreme.

- na razini Vaše ustanova

Opreme ima dosta. Potrebno je njeno učinkovitije korištenje (organizacija servisa, engl. facilities).

- centralno na razini države time da bude na raspolaganje uz razumne uvjete.

Mislím da bi bilo dobro organizirati servise za DNA sekvencioniranje, proizvodnju oligonukleotida, siRNA i itd.. Možda bi se mogla nabaviti knjižnica siRNA molekula za sve gene i ponuditi istraživačima mogućnost njene upotrebe (engl. screen), ali pod uvjetom da svi ti servisi budu kvalitetni i brzi te jeftiniji nego u inozemstvu. Danas se sve ovo može organizirati u inozemstvu (putem servisa ili znanstvene suradnje). Potrebno je dobro razmisliti o isplativosti takvih servisa u Hrvatskoj. Možda bi se bolji učinak na našu znanost u ovom trenutku postigao ulaganjem značajnijih sredstava u najkvalitetnije istraživačke projekte (koji bi bili odobreni nakon strogih međunarodnih recenzija).

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

- dodiplomska

- poslijediplomska doktorska

- poslijediplomska specijalistička

Uvođenje predmeta genomika na svim nabrojenim razinama obrazovanja.

Ključno je ipak zapošljavanje nekoliko kvalitetnih istraživača iz inozemstva koji bi mogli pokrenuti ovakva istraživanja u Hrvatskoj i pružiti potporu drugim istraživačima. Osim toga, važno je poticati najbolje grupe koje imaju zanimljive teme istraživanja. Oni bi mogli biti korisnici tehnologija genomike. Do sada je bilo nekoliko pokušaja da se „kupnjom skupih uređaja“ nadomjesti nedostatak znanstvenih tema i znanstvene maštovitosti. Troškovi su bili veliki, a učinci minimalni (kao što se moglo i očekivati).

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

Metode genomike su alati kojima se istraživači u području molekularne i stanične biologije stalno koriste. Kad su nam bile potrebne, koristili smo ih putem suradnji u inozemstvu.

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

Do sada se u Hrvatskoj nije ozbiljnije raspravljalo o tim problemima. Posebno bi trebalo definirati pravila vezana uz korištenje uzoraka humanog podrijetla.

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

Metode genomike bez vrhunskih bioinformatičara su beskorisne. Potrebno je da znanstvene institucije u Hrvatskoj počnu zapošljavati vrhunske bioinformatičare koji će organizirati bioinformatičke servise za istraživače.

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

Dosta baza dostupno je na Internetu.

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

Ključno je omogućiti razvoj kvalitetnih istraživanja. Suradnje je nemoguće umjetno potaknuti. One će se dogoditi kad više ljudi bude radilo zanimljiva i kvalitetna istraživanja.

16. Dopunite upitnik prema Vašem nađenju!

Istraživanja u Hrvatskoj vrlo su slabo financirana. Stanje je alarmantno. Međunarodni kriteriji za izvrsnost rijetko se primjenjuju. Oprema se često dodjeljuje nekvalificiranim korisnicima. Potrebno je ulagati u vrhunske projekte u okviru kojih će se pojaviti potreba za sofisticiranim metodama genomike.