



KLINIČKA BOLNICA "MERKUR"

Zajčeva 19, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 (0)1 24 31 390; Fax: +385 (0)1 24 31 402 ; Web: www.kb-merkur.hr

STRATEŠKI PROGRAM ZNANSTVENIH ISTRAŽIVANJA KLINIČKE BOLNICE „MERKUR“ 2014.-2019.

Zagreb, listopad 2014.

SADRŽAJ

Svrha osnivanja i rada Kliničke bolnice „Merkur“	2
Misija.....	3
Ustroj.....	3
Analiza znanstvenog potencijala i položaja Kliničke bolnice „Merkur“ u znanstvenom i poslovnom okruženju	6
Analiza ljudskih potencijala.....	6
Analiza znanstvene produktivnosti (2009.-2013.).....	7
Analiza položaja u okruženju (SWOT).....	9
Strateški ciljevi Kliničke bolnice „Merkur“ kao znanstvene organizacije.....	12
Očekivani ishodi strateškog programa znanstvenih istraživanja.....	12
Znanstvene teme koje Klinička bolnica „Merkur“ namjerava istražiti s detaljnim programom rada i posebnim ciljevima za svaku temu.....	13
Plan organizacijskog razvoja Kliničke bolnice „Merkur“	25
Pokazatelji uspješnosti provedbe strateškog programa znanstvenih istraživanja.....	26
Politike osiguranja kvalitete znanstvene djelatnosti.....	26

Svrha osnivanja i rada Kliničke bolnice „Merkur“

Klinička bolnica „Merkur“ (KB „Merkur“) je javna ustanova koja obavlja bolničku djelatnost i specijalističko konzilijarnu zdravstvenu zaštitu, znanstveno-istraživačku djelatnost iz područja medicinskih znanosti te nastavnu djelatnost iz područja obrazovanja zdravstvenih radnika. Osnivač i vlasnik je Republika Hrvatska, a osnovana je 1930. pod nazivom Sanatorij „Merkur“. Temeljem odluke Vlade Republike Hrvatske, 30.6.2010.g. pripojena joj je Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, što je verificirano upisom u u sudski registar Trgovačkog suda u Zagrebu 20. srpnja 2010.

(https://sudreg.pravosudje.hr/registar/f?p=150:28:4085678380137::NO:28:P28_SBT_MBS:80433903)

KB „Merkur“ je visoko-specijalizirana bolnička zdravstvena ustanova, kategorizirana u IA kategoriju u nacionalnom sustavu klasifikacije bolnica. Svrha osnivanja KB „Merkur“ je osiguravanje vrhunske zdravstvene zaštite, utemeljene na znanstvenim dokazima, pučanstvu Republike Hrvatske kroz:

- provođenje najkompleksnijih suvremenih medicinskih postupaka namijenjenih dijagnostici i liječenju kroničnih bolesti
- održavanje svih oblika nastave na sveučilišnim studijima iz područja biomedicine i zdravstva
- znanstveno-istraživački rad u okviru kliničkih, javno-zdravstvenih i translacijskih istraživanja iz visoko-specijaliziranih područja medicine koja su temeljna djelatnost KB „Merkur“.

KB „Merkur“ je verificirana suradna ustanova relevantnih međunarodnih organizacija u području biomedicine i zdravstva:

- Svjetske zdravstvene organizacije (Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac-*WHO Collaborating Centre for Appropriate Technology in the Control of Diabetes Mellitus*)
- Eurotransplant-a (Nacionalni transplantacijski centar za jetru, bubrege i gušteraču).

U okviru KB „Merkur“, koja je nastavna baza Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, djeluju tri referentna centra Ministarstva zdravlja:

- Referentni centar za praćenje helicobacter pylori infekcije (Gastroenterološki odjel Klinike za unutarnje bolesti),
- Referentni centar za dijabetes (Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma «Vuk Vrhovac») i
- Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti iz područja opće medicinske biokemije (Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, akreditiran prema normi HR-EN-ISO15189 „Medical Laboratories: Particular requirements for quality and competence“).

Znanstveno-istraživački rad u KB „Merkur“ ima bogatu tradiciju koja seže do samog osnutka Merkurovog sanatorija, odnosno Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac. U formalnom smislu, znanstveno-istraživačka djelatnost je, kao jedna od temeljnih djelatnosti, definirana Statutom KB „Merkur“ i verificirana kroz Upisnik znanstvenih organizacija pri Ministarstvu znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske, sukladno odredbama Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju (NN 123/03).

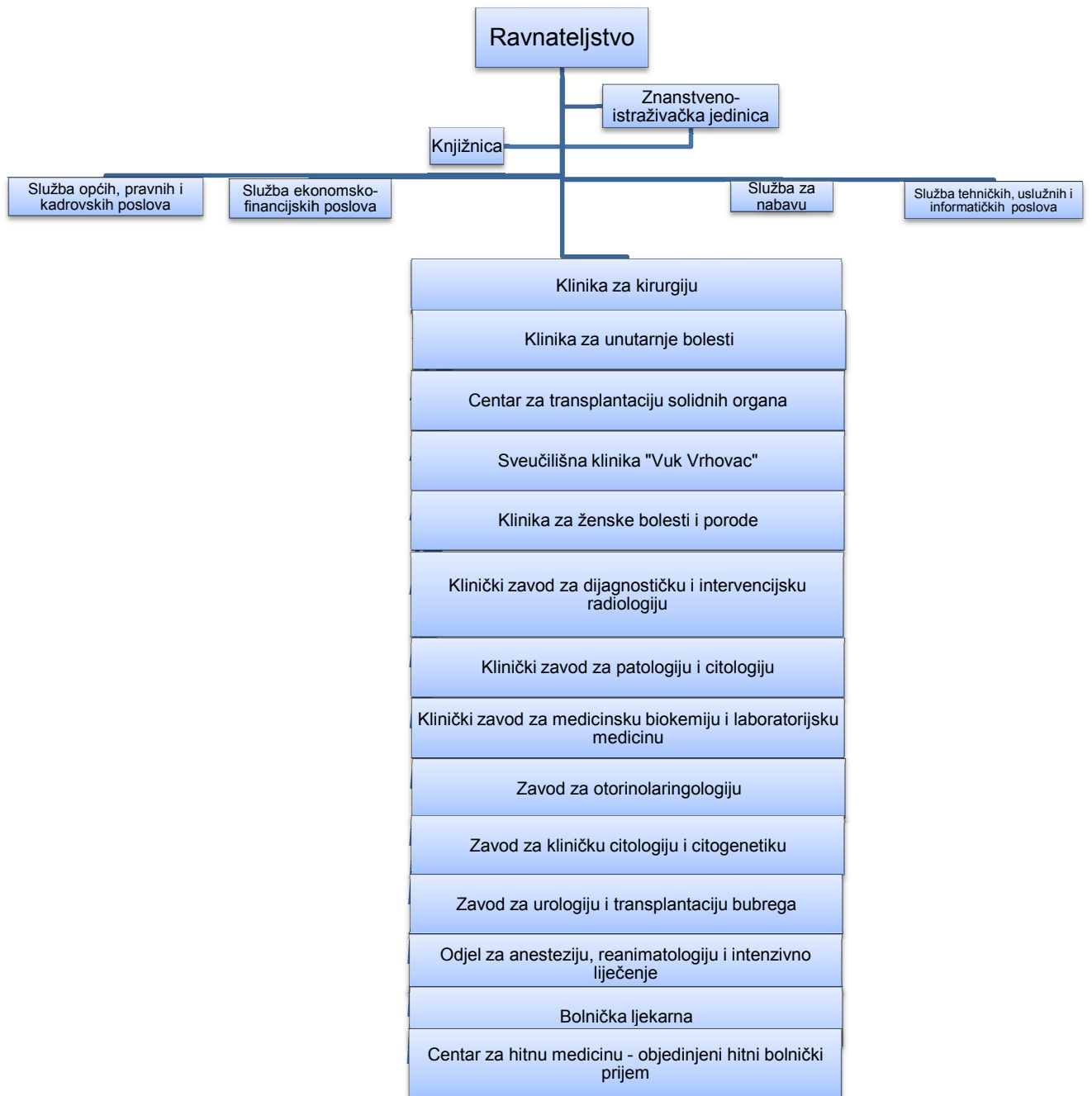
Misija

Misija KB „Merkur“ kao znanstvene organizacije utemeljena je na proklamaciji Politike i ciljeva kvalitete kroz provođenje dobre kliničke prakse sukladno preporukama, smjernicama struke i medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. U tom smislu, KB „Merkur“ ima misiju:

- Obavljati vrhunska primijenjena i translacijska istraživanja u područjima biomedicine i zdravstva od prioritetne nacionalne važnosti, poglavito dijabetologije, hematološke onkologije i transplantacije.
- Obavljati vrhunska primijenjena i translacijska istraživanja u području razvoja i kliničkog vrednovanja novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u kroničnim bolestima.
- Osigurati trajan prijenos znanstvenih rezultata i spoznaja kroz sve oblike akademske nastave i trajnog usavršavanja, u suradnji sa sveučilištima i stručno-znanstvenim institucijama u zemlji i inozemstvu.
- Osigurati uvjete za novačenje i osposobljavanje mladih znanstvenika za uspješne akademske karijere u području biomedicine i zdravstva.
- Poticati izvrsnost kroz razmjenu znanstvenika i druge oblike suradnje s nacionalnim i međunarodnim partnerima.
- U suradnji s matičnim i suradnim fakultetima-sastavnicama Sveučilišta, aktivno sudjelovati u kreiranju nacionalne znanstvene politike i politike visokog obrazovanja u području biomedicine i zdravstva.

Ustroj

Unutarnji ustroj KB „Merkur“, sukladno važećem Pravilniku o unutarnjem ustroju i sistematizaciji radnih mjesta (2014.g.) obuhvaća Ravnateljstvo, 14 ustrojstvenih jedinica zdravstvenih djelatnosti i 4 ustrojstvene jedinice ne-zdravstvenih djelatnosti (Slika 1). Kontinuirana potpora uprave znanstveno-istraživačkom radu, kao dio poslovne politike KB „Merkur“, potvrđena je ustrojem Znanstveno-istraživačke jedinice unutar Ravnateljstva, s ciljem aktiviranja unutarnjih znanstvenih resursa kroz promicanje, poticanje i osiguranje nužnih uvjeta za znanstveno-istraživačke aktivnosti. U tom smislu, Znanstveno-istraživačka jedinica okuplja djelatnike bolnice s akademskim zvanjima koji su nositelji znanstveno-istraživačke djelatnosti i služi kao mjesto stjecanja i razmjene informacija istraživača iz područja biomedicinskih znanosti. U sklopu Znanstveno-istraživačke jedinice djeluje Knjižnica s temeljnom svrhom nabave, organizacije i osiguravanja dostupnosti zbirke znanstvenih i stručnih publikacija te pružanja pouzdanih informacija iz ostalih kvalitetnih izvora s područja biomedicine, zdravstva i srodnih područja.



Slika 1 Shematski prikaz unutarnjeg ustroja KB „Merkur“

Tijela KB „Merkur“ su: Upravno vijeće, Ravnatelj, Stručno vijeće, Etičko povjerenstvo, Povjerenstvo za lijekove, Povjerenstvo za kvalitetu, Povjerenstvo za unutarnji nadzor te Vijeće za nastavu.

U travnju 2013.g. Vlada Republike hrvatske donijela je odluku o sanaciji KB „Merkur“ i imenovala Sanacijsko vijeće i Sanacijskog upravitelja. Tijekom provedbe sanacije i dvije godine nakon stupanja na snagu odluke o završetku sanacije, u dokumentima KB „Merkur“ riječ „ravnatelj“ ima značenje riječi „sanacijski upravitelj“, a riječi „upravno vijeće“ imaju značenje riječi „sanacijsko vijeće“.

Upravno vijeće odlučuje o zaključivanju godišnjih ugovora sa Hrvatskim Zavodom za zdravstveno osiguranje (dalje u tekstu: HZZO), raspodjeli dobiti za obavljanje i razvoj djelatnosti, podnosi godišnje izvješće o radu osnivaču, a uz suglasnost Vlade Republike Hrvatske odlučuje o nabavi, prodaji i investicijskim ulaganjima iznad 2.000.000,00 kn.

Ravnatelj organizira i vodi poslovanje, predstavlja i zastupa KB „Merkur“ i odgovoran je za zakonitost rada, a u radu Upravnog vijeća sudjeluje bez prava odlučivanja. Ravnatelj zastupa KB „Merkur“ u odnosima s Ministarstvom zdravlja, HZZO, tijelima jedinica lokalne i područne samouprave, odlučuje o nabavi i prodaji osnovnih sredstava, investicijskog održavanja osim u slučajevima koji su stavljeni u nadležnost upravnog vijeća, zaključuje ugovore sa HZZO na temelju prethodne odluke Upravnog vijeća, organizira stručni rad i koordinira rad u medicinskim i drugim djelatnostima, nadzire primjenu zakona i općih akata u poslovanju, predlaže program rada i plan razvoja, odlučuje o potrebi zapošljavanja, donosi odluke o prestanku rada radnika, podnosi Upravnom vijeću izvješća o cjelokupnom poslovanju KB „Merkur“ te obavlja druge poslovne funkcije utvrđene odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti, Statuta i općih akata.

Stručno vijeće, sastavljeno od rukovoditelja ustrojstvenih jedinica, je savjetodavno tijelo koje donosi odluke i preporuke relevantne za stručnu, znanstvenu i znanstveno-nastavnu djelatnost KB „Merkur“.

Znanstveno-istraživački rad u KB „Merkur“ se provodi u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse. Protokoli svih planiranih istraživanja upućuju se na odobrenje Etičkom povjerenstvu KB „Merkur“, koje, sukladno odredbama Poslovnika o radu, procjenjuje usklađenost plana istraživanja s etičkim načelima koja vrijede za područje biomedicinskih istraživanja.

Analiza znanstvenog potencijala i položaja Kliničke bolnice „Merkur“u znanstvenom i poslovnom okruženju

Analiza ljudskih potencijala

U KB „Merkur“ trenutno djeluje 78 zaposlenika s akademskim stupnjem doktora znanosti i verificiranim statusom u nacionalnom Upisniku znanstvenika (<http://public.mzos.hr>). Uvjete za izbor u znanstvena zvanja ispunila su 44 znanstvenika, i to: 24 znanstvena suradnika, 16 viših znanstvenih suradnika i 5 znanstvenih savjetnika (Tablica 1). Svi znanstvenici izabrani su u znanstvena zvanja u području biomedicine i zdravstva, polja temeljnih medicinskih znanosti (4) kliničkih medicinskih znanosti (35) i farmacije (5).

Tablica 1 Popis znanstvenika zaposlenih na neodređeno vrijeme u KB „Merkur“

r.br.	Ime i prezime, titula	Znanstveno zvanje
1.	Baričević Marijana, dr.sc.	Znanstveni suradnik
2.	Boras Jozo, dr.sc.	Znanstveni suradnik
3.	Bulum Tomislav, dr.sc.	Znanstveni suradnik
4.	Cvjetko Ivan, dr.sc.	Znanstveni suradnik
5.	Duić Željko, doc.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
6.	Fenzl Vanja, dr.sc.	Znanstveni suradnik
7.	Filipec-Kanižaj Tajana, doc.dr.sc.	Znanstveni suradnik
8.	Flegar-Meštrić Zlata, izv.prof.dr.sc.	Znanstveni savjetnik
9.	Gašparov Slavko, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
10.	Grga Ante, prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
11.	Jadrijević Stipislav, dr.sc.	Znanstveni suradnik
12.	Kaić Gordana, dr.sc.	Znanstveni suradnik
13.	Kardum-Paro Mirjana-Mariana, doc.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
14.	Kardum-Skelin Ika, doc.dr.sc.	Znanstveni savjetnik
15.	Knotek Mladen, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
16.	Krivak-Bolanča Ines, dr.sc.	Znanstveni suradnik
17.	Kukura Vlastimir, prof.dr.sc.	Znanstveni savjetnik
18.	Lajtman Zoran, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
19.	Lovrić Eva, dr.sc.	Znanstveni suradnik
20.	Ljubić Spomenka, dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
21.	Matijević Ratko, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
22.	Mrzljak Anna, doc.dr.sc.	Znanstveni suradnik
23.	Obad-Kovačević Dragica, dr.sc.	Znanstveni suradnik
24.	Ostojić Kolonić Slobodanka, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
25.	Pavan-Jukić Droteja, doc.dr.sc.	Znanstveni suradnik
26.	Perkov Sonja, dr.sc.	Znanstveni suradnik
27.	Planinc-Peraica Ana, izv.prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
28.	Popić Ramač Jelena, doc. dr.sc.	Znanstveni suradnik
29.	Prkačin Ingrid, doc.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
30.	Radišić Biljak Vanja, dr.sc.	Znanstveni suradnik
31.	Smirčić-Duvnjak Lea, prof.dr.sc.	Znanstveni savjetnik
32.	Soldo Jureša Dragica, dr.sc.	Znanstveni suradnik
33.	Starešinić Mario, doc.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
34.	Stojanović Nataša, dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
35.	Suknaić Slaven, dr.sc.	Znanstveni suradnik
36.	Šebečić Božidar, izv. prof.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
37.	Šentija Karmela, dr.sc.	Znanstveni suradnik
38.	Škrtić Anita, doc.dr.sc.	Znanstveni suradnik
39.	Šunić Omejc Martina, dr.sc.	Znanstveni suradnik
40.	Tomić Martina, dr.sc.	Znanstveni suradnik
41.	Vidas Željko, doc.dr.sc.	Znanstveni suradnik

42.	Vidjak Vinko, doc.dr.sc.	Viši znanstveni suradnik
43.	Vučić Lovrenčić Marijana, dr.sc.	Znanstveni savjetnik
44.	Zeljko Martina, dr.sc.	Znanstveni suradnik

Znanstveno-nastavna zvanja postigla su 23 zaposlenika: 12 docenata, 8 izvanrednih profesora i 3 redovna profesora, koji djeluju na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, čija je KB „Merkur“ nastavna baza, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te na drugim sveučilišnim studijima iz područja biomedicine i zdravstva.

Zaposlenici sa znanstvenim i znanstveno-nastavnim zvanjima obavljaju najsloženije i najodgovornije poslove u okviru osnovne djelatnosti KB „Merkur“ - specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite, sukladno Pravilniku o unutarnjem ustrojstvu i sistematizaciji radnih mjesta u KB „Merkur“ i Čl.2 Uredbe o nazivima radnih mjesta i koeficijentima složenosti poslova u javnim službama (NN 25/2013). Njihov angažman na području znanstveno-istraživačke djelatnosti obuhvaća manji dio radnog vremena, što je iskazano u Izvještaju o istraživanju i razvoju za državni sektor i privatne neprofitne organizacije u 2013.g. Državnog zavoda za statistiku kao ekvivalent pune zaposlenosti (EPZ) 15,8.

Analiza znanstvene produktivnosti (2009.-2013.)

Znanstveno-istraživačka djelatnost u promatranom razdoblju obavljala se kroz samostalne istraživačke projekte s potporom Ministarstva znanosti, tehnologije i sporta RH te niz istraživanja s potporom iz drugih izvora, u suradnji s istraživačkim institucijama i drugim relevantnim partnerima iz zemlje i inozemstva. Tablica 2 prikazuje najznačajnije projekte u promatranom razdoblju.

Tablica 2 Najznačajniji znanstveno-istraživački projekti u KB „Merkur“ (2009.-2013.)

Potpora projektu	Naziv projekta	Glavni istraživač
MZOS	Imunološki nadzor u bolesnika s transplantiranim solidnim organom	Mladen Knotek
MZOS	Novi biokemijski biljezi ateroskleroze u krvožilnim bolestima	Zlata Flegar-Meštrić
MZOS	Hematološki poremećaji u bolesnika sa kardiomiopatijama	Ana Planinc-Peraica
MZOS	Glikotoksini u šećernoj bolesti i kroničnim komplikacijama	Zdenka Turk
MZOS	Humana reprodukcija-biološki i biofizički čimbenici funkcije membrane spermija	Mirjana Gavella
MZOS	Učinci psihoedukacije na ishode liječenja u depresivnih dijabetičkih bolesnika	Mirjana Pibernik-Okanović
MZOS	Ispitivanje učestalosti kroničnih komplikacija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj	Željko Metelko
MZOS	Metabolički sindrom u šećernoj bolesti tipa 1	Lea Smirčić-Duvnjak
MZOS	Biomolekule guanidinskog tipa u šećernoj bolesti	Marijana Vučić Lovrenčić
Sveučilište u Zagrebu	Prediktivni čimbenici metaboličkog sindroma i mikrovaskularnih komplikacija u tipu 1 šećerne bolesti	Lea Smirčić-Duvnjak
European Foundation for the Study of Diabetes-New Horizons Collaborative Research Initiative	Does treating subsyndromal depression improve depression- and diabetes-related outcomes? A randomised controlled comparison of psychoeducation, physical exercise and treatment as usual	Mirjana Pibernik-Okanović

U promatranom razdoblju, zaposlenici KB „Mercur“ objavili su ukupno 577 recenziranih znanstvenih publikacija, od čega: 4 autorske/uredničke knjige, 31 poglavlje u knjigama, 196 znanstvenih radova u časopisima i 333 kongresna priopćenja (Tablica 3).

Udio radova u časopisima indeksiranim u JCR-Science Edition, kao i broj radova objavljenih u časopisima s natprosječnim odjekom (iznad 50% IF-a u predmetnoj kategoriji, odnosno kategorija časopisa Q1 i Q2 prema klasifikaciji Thomson Reutersa) i prosječan broj takvih radova po znanstveniku tijekom vremena pokazuju uzlazni trend (Tablica 4).

Tablica 3 Zbirni pregled publikacija znanstvenika KB „Mercur“ (2009.-2013.)

Izvori: CROSB, WoS, Bibliografija KB „Mercur“-2013

godina	Radovi u časopisima			Kongresna priopćenja	Poglavlja u knjigama
	Ukupno	JCR-SE	Druge baze		
2009.	21	13	8	46	3
2010.	68	18	50	56	4
2011.	41	21	20	87	8
2012.	33	19	14	52	7
2013.	33	23	10	92	9
Ukupno	196	94	102	333	31

*EPZ= Ekvivalent pune zaposlenosti znanstveno-istraživačkog osoblja (15,8)

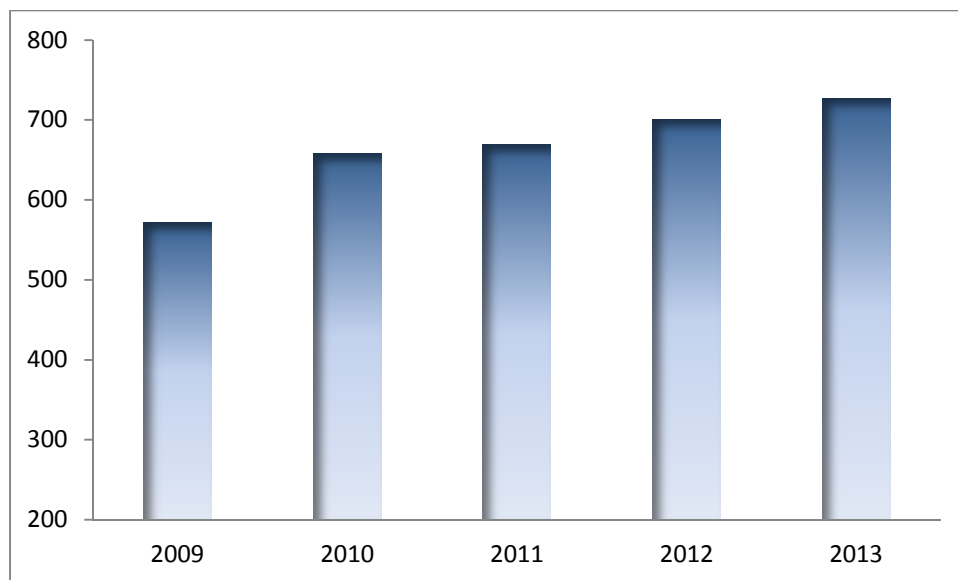
Tablica 4 Pokazatelji kvalitete znanstveno-istraživačke produkcije

Izvor: WoS

godina	Udio radova u časopisima indeksiranim u JCR-SE (%)	Broj radova u Q1/Q2 kategoriji časopisa (Thomson Reuters)	Prosječan broj radova objavljenih u časopisima indeksiranim u JCR-SE po znanstveniku (N/EPZ) ²
2009.	61,9	2	0,82
2010.	26,5	6	1,14
2011.	51,2	9	1,33
2012.	57,6	10	1,20
2013.	69,7	10	1,46

²EPZ= Ekvivalent pune zaposlenosti znanstveno-istraživačkog osoblja (15,8)

Ukupna citiranost radova objavljenih s adresom KB „Merkur“ (2009.-2013.) i Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac (2009.-2011.) premašuje 3.300 s primjetnim uzlaznim trendom kroz vrijeme (Slika 2).



Slika 2. Pregled citiranosti radova znanstvenika iz KB „Merkur“ (2009.-2013.)

Prikazan je broj citata koji su u navedenim godinama dobili svi radovi u časopisima objavljeni s adresom KB „Merkur“ i Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac (2009. - 2011.), a koji su indeksirani u WoS-u (datum pretraživanja: 16.10.2014.)

Analiza položaja u okruženju (SWOT)

Područje znanstveno-istraživačke djelatnosti, kao i ostala područja javnog djelovanja u Republici Hrvatskoj, u proteklom su razdoblju, koje je obilježilo pristupanje Europskoj uniji, doživjela značajne promjene zakonodavno-pravnog okvira te sustava vrednovanja i financiranja. Proces prilagodbe znanstvenih organizacija su u tijeku, no nepostojanje nacionalne strategije razvoja znanstveno-istraživačke djelatnosti s prioritarnim područjima istraživanja onemogućava jasno definiranje ciljeva i pozicioniranje znanstvenih organizacija u okruženju. Osim toga, okruženje nije do kraja definirano jer su u tijeku revizije zakonskih rješenja koja reguliraju područje znanstveno-istraživačke djelatnosti te promjene u proračunskom planiranju sredstava namijenjenih financiranju znanstveno-istraživačkog rada, sukladno presudama Ustavnog suda i zahtjevima Europske komisije.

Iz navedenih razloga ovu analizu položaja KB „Merkur“ kao znanstvene organizacije u okruženju, koja je učinjena prema SWOT-modelu, valja promatrati u kontekstu promjenjivog okruženja s okvirom čiji je oblik i sadržaj teško predvidjeti za narednih 5 godina.

Prednosti

- U nacionalnom i regionalnom okruženju KB „Merkur“ predstavlja vodeću biomedicinsku ustanovu u području dijabetologije, transplantacije solidnih organa, hematološke onkologije te razvoja i validacije inovativnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, što je verificirano kroz nominaciju Referentnih centara Ministarstva zdravlja, akreditaciju laboratorija prema međunarodnoj normi ISO15189 i kontinuiranu suradnju s relevantnim domaćim i međunarodnim organizacijama zaduženim za kreiranje zdravstvenih politika, istraživanje i razvoj visoko-specijaliziranih područja medicine koja su područje rada KB „Merkur“ (CroHem, Svjetska zdravstvena organizacija, Eurotransplant).
- KB „Merkur“ posjeduje suvremenu medicinsku, laboratorijsku i informatičku opremu te cjelovitu infrastrukturu s alatima potrebnim za znanstveno-istraživački rad u području kliničkih, javno-zdravstvenih i translacijskih biomedicinskih istraživanja.
- KB „Merkur“ zapošljava kvalificirane znanstvenike, o čijim kompetencijama svjedoče projekti, publikacije, suradnja s vanjskim ustanovama i kontinuirane aktivnosti na širenju znanstvenih spoznaja u stručno-znanstvenom okruženju. Pritom valja kao iznimnu prednost istaknuti sinergiju komplemetarnih polja znanosti, odnosno izuzetno produktivnu suradnju kliničkih i laboratorijskih znanstvenika.
- KB „Merkur“, kao nastavna baza Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i suradna ustanova drugih sveučilišnih studija, predstavlja značajan centar sveučilišne izobrazbe budućih stručnjaka i istraživača u području biomedicine i zdravstva.
- KB „Merkur“ osigurava sustavno usavršavanje svojih zaposlenika kroz njihovo aktivno sudjelovanje u radu i/ili organizaciji domaćih i međunarodnih znanstvenih skupova i studijskim boravcima u inozemnim ustanovama.
- KB „Merkur“ podupire novačenje i osposobljavanje mladih znanstvenika za uspješne akademske karijere u području biomedicine i zdravstva. Zahvaljujući kontinuiranom znanstveno-istraživačkom radu na zanimljivim temama te dokazanim mentorskim kapacitetima, KB „Merkur“ predstavlja atraktivno mjesto za izradu doktorskog rada najboljim studentima koji se regrutiraju kroz poslijediplomsku nastavu.
- Razvojna orijentacija poslovne politike KB „Merkur“ potvrđena je ustrojem Znanstveno-istraživačke jedinice u okviru Ravnateljstva, s ciljem aktivacije unutarnjih istraživačkih resursa, njihovog povezivanja s relevantnim partnerima i osiguranja nužnih uvjeta i svekolike potpore znanstveno-istraživačkoj djelatnosti.

Slabosti

- Nepostojanje formaliziranog normiranog radnog vremena (engl. *protected time*) za znanstveno-istraživački rad u KB „Merkur“ značajno negativno utječe na znanstvenu produktivnost. Naime, većina znanstveno-istraživačkog rada obavlja se u slobodno vrijeme, nakon dovršetka poslova koje zaposlenici obavljaju u okviru specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite. Budući da bolnička djelatnost obuhvaća i rad noću, vikendom i blagdanima, logično je da entuzijazam znanstvenika ne može nadomjestiti objektivni nedostatak vremena za znanstveno-istraživački rad.
- Nepostojanje stimulacije, sustava vrednovanja i nagrađivanja za znanstveno-istraživački rad demotivirajući je čimbenik, poglavito kod mlađih znanstvenika ili početnika.
- U odnosu na nacionalni primat u visoko-specijaliziranim područjima biomedicine, KB „Merkur“ bi trebala sudjelovati ili biti vodećom ustanovom u većem broju međunarodnih projekata.

- Kompetencije i kapaciteti stručnih službi nedostatni su za sve kompleksnije procese pripreme, aplikacije i provedbe projekata.

Mogućnosti

- Golemi javno-zdravstveni, ekonomski i psihosocijalni teret koji sa sobom nose kronične bolesti rezultirao je kreiranjem nacionalnih i međunarodnih politika koje definiraju potrebu za novim pristupom u filozofiji biomedicinskih istraživanja, odnosno usmjeravanje prema prevenciji, djelotvornom sustavu zbrinjavanja i unapređenju kvalitete života kroničnih bolesnika i rastuće populacije starijih osoba (program Horizon 2020 EU) . U tom smislu, KB „Merkur“, s bogatim iskustvom u kliničkom i javno-zdravstvenom istraživanju kroničnih bolesti i velikom kliničkom bazom specifičnih populacija pacijenata, može zauzeti značajno mjesto u iznalaženju odgovora na zdravstvene izazove s kojima se suočava suvremeno društvo.
- Pristupanjem Hrvatske Europskoj uniji KB „Merkur“ postaje poželjan partner za prijavu i suradnju u okviru znanstveno-istraživačkih projekata iz užeg područja rada, o čemu svjedoči nekoliko projekata iz programa *European Foundation for the Study of Diabetes* (u tijeku) i *Horizon 2020* (u recenziji) gdje je KB „Merkur“ nositelj ili partnerska ustanova.
- Svojim dugogodišnjim iskustvom u visoko-specijaliziranim područjima biomedicine, prijenosu znanja i znanstveno-nastavnim kapacitetom, KB „Merkur“ ima potencijal postati regionalnim liderom za istraživanja u području dijabetologije i hematološke onkologije.
- Doprinos i puštanje u rad Transplantacijskog centra u KB „Merkur“ otvara mogućnosti za unapređenje znanstveno-istraživačkog rada i iznalaženje optimalnih terapijskih modela u post-transplantacijskom razdoblju, kao i uspostavu regionalnog edukacijskog centra za transplantaciju solidnih organa.
- Znanstveno-istraživački kapaciteti, iskustvo u razvoju i validaciji inovativnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka i međunarodna akreditacija laboratorija prema normi ISO15189 pružaju mogućnost za unapređenje suradnje KB „Merkur“ s gospodarskim subjektima, prije svega farmaceutskom industrijom i proizvođačima dijagnostičkih i terapijskih tehnologija u širem okruženju EU.

Prijetnje

- Položaj kliničkih bolnica kao prvorazrednih znanstvenih organizacija za provedbu kliničkih i translacijskih istraživanja iz područja biomedicine i zdravstva nije zadovoljavajuće zakonski reguliran, kao niti položaj znanstveno-istraživačkog osoblja koje ujedno obavlja i poslove specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite. Bez odgovarajuće zakonske regulative prijeti opasnost odumiranja kliničkih bolnica kao znanstvenih ustanova i svekolikog znanstveno-istraživačkog rada koji se u njima obavlja s nesagledivim štetnim posljedicama po razvoj hrvatskog društva.
- Nemogućnost aplikacije za projekte koje financira Hrvatska zaklada za znanost svakako je najveća prijetnja, ne samo ostvarenju ovog strateškog programa, već i opstanku KB „Merkur“ kao znanstvene organizacije. Naime, nakon prvog ciklusa projektnih prijava HRZZ (studeni 2013.) na koji se, radi kratkoće rokova i opsežnosti dokumentacije iz KB „Merkur“ priredila samo jedna prijava, propozicije ovogodišnjeg poziva (lipanj 2014.) u cijelosti su diskvalificirale kao pristupnike sve znanstvene organizacije koje su, sukladno Čl. 23 Zakona o znanstvenoj djelatnosti i visokom

obrazovanju razvrstane među „Ostale subjekte znanstvene djelatnosti“, pa tako i KB „Merkur“ kao nastavnu bazu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i dokumentirano kvalitetnu i kompetentnu znanstvenu organizaciju.

- U navedenim okolnostima otežano je i planiranje ljudskih potencijala, odnosno novačenje mladih istraživača koji su neophodni za održavanje kontinuiteta znanstveno-istraživačke djelatnosti.
- Punopravno članstvo Hrvatske u EU uklonilo je prepreke odljevu mladih, visoko-obrazovanih stručnjaka iz područja biomedicine i zdravstva iz zemlje, što je dodatna prijetnja osiguravanju kadrovskih uvjeta za kontinuitet znanstveno-istraživačke djelatnosti u KB „Merkur“.

Strateški ciljevi Kliničke bolnice „Merkur“ kao znanstvene organizacije

Strateški ciljevi znanstvene organizacije neodvojivi su dio strategije razvoja KB „Merkur“ kao vrhunske kliničke, znanstvene i znanstveno-nastavne ustanove, s ciljem osiguranja najizvršnije medicinske skrbi utemeljene na znanstvenim dokazima i promicanja općeg dobra unapređenjem zdravlja hrvatskog pučanstva. U tom smislu, definirani su slijedeći strateški ciljevi:

1. Poboljšavanje kvalitete znanstvenih istraživanja.
2. Sustavan prijenos znanja kroz različite oblike akademske nastave i trajnog usavršavanja
3. Osnaživanje suradnje s domaćim i inozemnim znanstveno-istraživačkim organizacijama te gospodarstvom i javnim sektorom.
4. Osnaživanje položaja znanstveno-istraživačke djelatnosti u KB „Merkur“ uspostavom odgovarajućeg formalnog okvira s definiranim sustavom praćenja, vrednovanja, nagrađivanja i upravljanja kvalitetom.
5. Osiguravanje djelotvornog modela znanstveno-istraživačkog i potpornog osoblja te infrastrukture.
6. Osiguravanje stabilne financijske potpore znanstveno-istraživačkom radu.
7. Poboljšavanje vidljivosti i utjecaja KB „Merkur“ kao relevantne znanstvene ustanove u znanstvenoj i široj javnosti.

Očekivani ishodi strateškog programa znanstvenih istraživanja

Ostvarenjem zadanih strateških ciljeva u narednih 5 godina KB „Merkur“ će se pozicionirati kao:

- Vodeća nacionalna i regionalna te međunarodno prepoznatljiva znanstveno-istraživačka organizacija u području primijenjenih biomedicinskih istraživanja iz okvira misijom definiranih prioriteta.
- Prepoznatljiv nacionalni i regionalni centar stručno-znanstvene edukacije i prijenosa znanstvenih spoznaja u kliničku praksu.
- Poželjan i vjerodostojan partner u znanstveno-istraživačkim aktivnostima svim zainteresiranim relevantnim partnerima u zemlji i inozemstvu.
- Model kombinirane ustanove od javnog značenja: kliničke bolnice i znanstvene organizacije s definiranim i uređenim okvirom koji osigurava sinergiju najsloženijih oblika specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite te djelotvorne i kvalitetne znanstveno-istraživačke djelatnosti.

- Ustanova koja osigurava suvremenu infrastrukturu, administrativnu potporu i uvjete za znanstveno-istraživački rad te novačenje, trajnu izobrazbu i napredovanje znanstveno-istraživačkog osoblja.
- Ustanova koja provodi aktivnu politiku osiguravanja stabilnih uvjeta za financiranje znanstveno-istraživačkog rada.
- Ugledna i utjecajna znanstveno-istraživačka organizacija u domaćoj i inozemnoj znanstveno-stručnoj i široj javnosti.

Znanstvene teme koje Klinička bolnica „Mercur“ namjerava istražiti s detaljnim programom rada i posebnim ciljevima za svaku temu

Tema I: Epidemiologija, etiologija, prevencija i liječenje šećerne bolesti i metaboličkog sindroma

Cilj 1 Povezanost čimbenika endotelne disfunkcije s razvojem i progresijom mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i 2.

Značaj šećerne bolesti počiva na pogubnom učinku mikro i makrovaskularnih komplikacija na morbiditet i mortalitet oboljelih. Stoga je njihova prevencija u središtu znanstvenog i stručnog interesa. Metabolički poremećaji u šećernoj bolesti: inzulinska rezistencija, hiperglikemija i dislipidemija uz oksidativni stres i upalu niskog stupnja doprinose endotelnoj disfunkciji i razvoju makrovaskularnih komplikacija, a sve više znanstvenih dokaza upućuje i na upletenost ovih čimbenika i u patogenezi mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Iako je kronična hiperglikemija svakako ključni uzročnik komplikacija, njihova pojavnost i u pacijenata s dobrom regulacijom glikemije upućuje na upletenost drugih mehanizama, čija identifikacija je od prvorazrednog značenja, kako za razumijevanje patofiziologije, tako i za iznalaženje djelotvornih preventivnih intervencija.

Ovo prospektivno istraživanje uključit će oboljele od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2. Istražit će se učinak originalnog panela reprezentativnih biomarkera i parametara periferne vaskularne funkcije na razvoj i progresiju mikrovaskularnih komplikacija: retinopatije, nefropatije i neuropatije. Rezultati će doprinijeti razjašnjenju složene patogeneze mikrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti. Moguća identifikacija novih biljega mikrovaskularnih komplikacija unaprijedit će njihovu ranu dijagnozu u osnovnim tipovima šećerne bolesti uz posljedični razvoj individualiziranog pristupa njihovoj prevenciji.

Cilj 2 Povezanost plazmatske koncentracije glukagonu sličnog peptida 1 i čimbenika rasta fibroblasta-21 s regulacijom glikemije, lipidemijom i mikrovaskularnim komplikacijama u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

U bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti (ŠB) glavni je cilj liječenja regulacija glikemije i prevencija nastanka mikrovaskularnih komplikacija. Peptid 1 sličan glukagonu (GLP-1) i čimbenik rasta fibroblasta-21 (FGF-21) su povezani s metabolizmom glukoze i lipida u ŠB. Cilj istraživanja je utvrditi je li viša koncentracija GLP-1 i niža koncentracija FGF-21 u plazmi povezana s boljom regulacijom glikemije, boljim lipidnim profilom i manjim rizikom razvoja mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika sa ŠB tipa 1. S obzirom da povezanost koncentracija GLP-1 i FGF-21 u plazmi s glikemijom, lipidemijom te mikrovaskularnim komplikacijama u bolesnika s tipom 1 ŠB do sada nije istraživana, naši rezultati doprinijeli bi razjašnjenju složene patofiziologije ŠB tipa 1, unaprijedili dijagnostiku mikrovaskularnih

komplikacija identifikacijom novih biljega njihovog razvoja ili progresije, uz moguću terapijsku implikaciju u smislu uvođenja inkretinskih lijekova kao dodatak postojećoj insulinskoj terapiji.

Cilj 3 Povezanost serumske aktivnosti dipeptidil peptidaze-4 sa inzulinskom osjetljivošću, prevalencijom metaboličkog sindroma i mikrovaskularnim komplikacijama u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

Dipeptidil peptidaza-4 (DPP4) je proteaza čija je povećana aktivnost u serumu dokazana u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti (T2ŠB) i metaboličkim sindromom (MS) kao i u tipu 1 šećerne bolesti (T1ŠB) u odnosu na zdravu populaciju. U T1ŠB istovremeno je dokazana i smanjena ekspresija DPP4 u subpopulacijama T limfocita koje su povezane s uništenjem β stanica gušterače što bi moglo ukazivati na ulogu u patogenezi razvoja T1ŠB. Najnovija istraživanja ukazuju na povišenu izraženost DPP4 na adipocitima visceralnog masnog tkiva i pozitivnu korelaciju sa sastavnicama MS. MS je prisutan u do 40% bolesnika s T1ŠB i dokazano povezan s rizikom nastanka mikrovaskularnih komplikacija. Moguća autokrini i parakrini uloga DPP4 danas je u fokusu znanstvenih istraživanja, a utjecaj njezine aktivnosti u serumu u nastanku komplikacija T1ŠB do sada nije sustavno istraživano. Svrha ovog istraživanja jest utvrditi povezanost aktivnosti DPP4 u serumu sa inzulinskom osjetljivošću te prevalencijom MS i kroničnim mikrovaskularnim komplikacijama u bolesnika sa T1ŠB.

Cilj 4 Učinci psiho-edukacije, tjelovježbe i uobičajenog tretmana na jačinu depresivnih simptoma, metaboličku regulaciju i čimbenike kronične upale u oboljelih od šećerne bolesti i sub-kliničke depresije

Poremećaji raspoloženja, dvostruko učestaliji u oboljelih od šećerne bolesti u odnosu na opću populaciju, značajno umanjuju kvalitetu života i uzrokuju štetne zdravstvene posljedice. Iako je sub-klinička depresija značajan prediktor razvoja klinički manifestne depresije, ovaj je entitet u šećernoj bolesti slabo prepoznat i istražen. U ovom randomiziranom longitudinalnom istraživanju usporedit će se utjecaj dviju ne-farmakoloških intervencija: psihoedukacije i tjelesne aktivnosti te uobičajenog dijabetološkog tretmana, na jačinu depresivnih simptoma, metaboličku regulaciju i čimbenike kronične upale i oksidativnog stresa u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 sa simptomima sub-kliničke depresije. Parametri ishoda pratit će se validiranim psihološkim alatima i laboratorijskim postupcima na početku istraživanja, na kraju (8 tjedana) te 6 i 12 mjeseci nakon završetka intervencije. Ovo istraživanje želi iznaći intervencije koje su svrsishodne, učinkovite te strukturirane na način koji omogućava da se njima obuhvati veliki broj bolesnika, s konačnim ciljem unapređenja kvalitete života i smanjenja rizika za razvoj štetnih ishoda u oboljelih od šećerne bolesti.

Cilj 5 Uloga guanidinskih biomolekula i oksidativno/dušičnog stresa u razvoju intolerancije glukoze i šećerne bolesti nakon akutnog pankreatitisa

Akutna upala gušterače (pankreatitis) praćena je oksidativnim i dušičnim stresom, no doprinos ovih mehanizama oštećenju tkiva i disfunkciji endokrinog dijela gušterače slabo je istražen. Cilj ovog istraživanja jest rasvijetliti ulogu asimetričnog dimetilarginina (ADMA), endogenog inhibitora sintetaze dušičnog oksida (NOS), u razvoju oksidativno-dušičnog stresa te regulaciji glikemije na kliničkom modelu akutnog pankreatitisa. Koristeći validirane laboratorijske postupke za mjerenje ADMA-e i biomarkera oksidativnog i dušičnog stresa (8-OH-dG, nitrotirozin), ispitat će se dinamika promjena u kratkotrajnom longitudinalnom pokusu tijekom akutnog pankreatitisa i njihova moguća veza sa statusom glukoregulacije nakon preboljelog pankreatitisa. Osim rasvjetljavanja etioloških čimbenika pankreatičnog dijabetesa, jedan od očekivanih ciljeva ovog istraživanja je i osiguranje kliničkih znanstvenih

dokaza koji bi mogli poslužiti planiranju djelotvornih intervencija usmjerenih prema prevenciji šećerne bolesti povezane s upalom gušterače.

Cilj 6 Povezanost duljine menstrualnog ciklusa s metaboličkim obilježjima nehiperandrogenih žena s policističnom morfologijom jajnika

Nehiperandrogene žene s policističnom morfologijom jajnika (neHA-POM) i oligo/anovulacijom (OA) su fenotipska podskupina sindroma policističnih jajnika (PCOS) prema Rotterdamskom konsenzusu (RK). Podaci o metaboličkim rizicima ove skupine u usporedbi sa zdravim ženama su kontradiktorni. Među ostalim, razlog leži i u činjenici da se u istraživanjima gotovo uopće ne koriste metode kojima se utvrđuje ovulatorni status nego se OA obično definira pomoću medijana ili prosječne duljine menstrualnog ciklusa (DMC), a granična vrijednost koja dijeli normalni od produljenog menstrualnog ciklusa nije općenito prihvaćena. Posljedica je neujednačena stratifikacija ispitanica pa su fenotipski jednake ispitanice u jednom istraživanju uključene u PCOS skupinu, a u drugom u skupinu zdravih žena. Cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li povezanost DMC i metaboličkih obilježja u neHA-POM žena kako bi se utvrdilo da li neHA-POM žene osim reproduktivnog imaju i rizik od metaboličkih komplikacija.

Cilj 7 Povezanost depresivnih simptoma i emocionalnog distresa s glukoregulacijom, zdravstvenim samozbrinjavanjem i kvalitetom života u osoba sa šećernom bolešću

Subklinička depresija predstavlja značajan komorbiditet u bolesnika sa šećernom bolesti te oni češće razvijaju komplikacije. Usprkos tomu, pokazatelji povezanosti između depresivnih simptoma i glikemijske kontrole nisu konzistentni. Depresivni se simptomi u bolesnika sa šećernom bolesti često povezuju s emocionalnim distresom, odnosno emocionalnim opterećenjem, uznemirenošću i brigom, koji se javljaju kao posljedica samozbrinjavanja bolesti. Dosadašnji podaci pokazuju kako je pojavnost distresa čak i veća od učestalosti depresivnih simptoma. Longitudinalna istraživanja međuodnosa depresivnih simptoma, povišene razine emocionalnog distresa i glikemijske kontrole još su uvijek rijetka a rezultati nesukladni. Ovim istraživanjem odredila bi se interakcija depresivnih simptoma i emocionalnog distresa, utvrdila njihova značajnost kao dugoročnih prediktora samozbrinjavanja, zdravstvene kvalitete života i glikemijske kontrole u bolesnika sa šećernom bolesti te posljedično tomu, omogućilo strukturiranje primjerenih oblika liječenja ovog prevalentnog komorbiditeta.

Cilj 8 Ranije uvođenje inzulina u terapiju tipa 2 šećerne bolesti smanjuje učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti

Osnovni cilj ovoga istraživanja je dokazati da bolesnici u kojih je inzulin u liječenje šećerne bolesti tipa 2 uveden ranije, unutar 10 godina od nastanka bolesti, razvijaju manje kroničnih dijabetičkih komplikacija, te na taj način skrenuti pažnju na ranije, optimalno uvođenje inzulina u liječenje osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Također, usporedbom vrijednosti C-peptida i vremena uvođenja inzulinskog liječenja, dokazati da osobe sa šećernom bolesti tipa 2 u kojih je ranije uveden inzulin u terapiju imaju bolju endogenu sekreciju inzulina, tj. bolju funkciju i masu beta stanica gušterače, što je od izuzetne važnosti za nastanak kroničnih komplikacija šećerne bolesti.

Cilj 9 Povezanost polimorfizma gena HLA razreda II, CTLA-4 i PTPN-22 te specifičnih autoantitijela protiv beta stanica Langerhansovih otočića s nastankom dijabetesa melitusa tipa 1 u bolesnika s autoimunom bolešću štitnjače

Autoimune endokrinološke bolesti su organ-specifične bolesti u kojima su ciljni organi imunološkog odgovora endokrine žlijezde, a najčešće među njima su dijabetes melitus tip 1 (DMT1) i autoimuna bolest štitnjače (engl. Autoimmune Thyroid Disease, AITD) koja uključuje Gravesovu bolest (GB) i autoimuni tiroiditis (AT). Od svih autoimunih endokrinopatija koje se javljaju zajedno AITD i DMT1 se daleko najčešće mogu naći u iste osobe te se taj fenotip klasificira kao varijanta autoimunog poliglandularnog sindroma tip 3 (engl. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 3 variant, APS3v). Antitiroidna antitijela su prisutna u oko 8%-44% bolesnika s DMT1. S druge strane, tek je nekoliko studija u kojima je u bolesnika s AITD ispitivana učestalost antitijela na beta stanice Langerhansovih otočića pankreasa. Epidemiološki podaci ukazali su na važnost genetičkog utjecaja na zajedničko pojavljivanje obje bolesti unutar APS3v, te su na osnovu njih identificirana najmanje 3 podložna gena za nastanak ovog sindroma. To su geni HLA razreda II, gen CTLA-4 i gen PTPN22. Cilj ovog istraživanja, koje se provodi u suradnji sa Zavodom za endokrinologiju Klinike za dječje bolesti KBC Zagreb, je u populaciji bolesnika s AITD podijeljenih u dvije grupe (bolesnici s AT i bolesnici s GB) ispitati povezanost humoralnih markera autoimunosti na beta stanice Langerhansovih otočića pankreasa - antitijela te polimorfizma gena HLA razreda II, CTLA-4 i PTPN22 s nastankom DMT1. U studiju će biti uključeno 700 bolesnika u dobi od 6 do 18 godina liječenih u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, podijeljenih u 4 skupine (400 bolesnika s AITD, 200 bolesnika s DMT1 od kojih 100 bolesnika s DMT1 bez AITD i 100 bolesnika s DMT1 i AITD te 100 zdravih ispitanika odgovarajuće dobi i spola), i članovi uže obitelji (roditelji, braća i sestre) bolesnika s AITD u kojih su pozitivna jedna ili više antitijela na Langerhansove otočiće pankreasa (ICA, GAD ili IA-2). Istraživanje zajedničke genetičke etiologije DMT1 i AITD trebalo bi doprinijeti boljem razumijevanju mehanizma nastanka autoimunih procesa te eventualno stvoriti nove mogućnosti prevencije i terapije autoimunih endokrinopatija.

Cilj 10 „Fukozilacija proteina u dijagnostici dijabetesa mladih koji se javlja u odrasloj dobi (MODY)”

Predmet ovog istraživanja jest ispitivanje dijagnostičke valjanosti novootkrivenog biljega temeljenog na fukozilaciji plazmatskih proteina u dijagnozi dijabetesa mladih koji se javlja u odrasloj dobi (tip 3-MODY). KB „Mercur“ djeluje kao suradna ustanova u ovom multicentričnom istraživanju, financiranom od Europske fundacije za istraživanje dijabetesa (EFSD), čiji je nositelj Zavod za biokemiju i molekularnu biologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Uključenim ispitanicima analizirat će se plazmatski glikom upotrebom visokoprotočne HPLC analize, a onima kod kojih se ustanovi sniženi fukozilacijski indeks, sekvencirat će se gen HNF1A koji regulira fukozilaciju plazmatskih proteina. Konačni cilj ovog istraživanja jest omogućiti pouzdanu i djelotvornu dijagnozu ovog tipa šećerne bolesti, kako bi se osiguralo adekvatno liječenje i unaprijedili ishodi bolesnika.

Tema II Kasne komplikacije transplantacije solidnih organa: biološki mehanizmi i moguće intervencije

Cilj 1 Utjecaj doze mikofenolat mofetila na progresiju intersticijske fibroze u bolesnika s transplantiranim bubregom

Transplantacija solidnih organa jedno je od strateških područja hrvatskog zdravstva, a po broju transplantacija jetre, bubrega i gušterače na broj stanovnika Hrvatska je među vodećim zemljama Eurotransplanta. Prosječan godišnji porast broja bolesnika s presađenim organom u Hrvatskoj se kreće od 13% (bubreg) do 20% (jetra), a bolesnici s presađenim bubregom

(njih oko 1700, odn. 370 na milijun stanovnika) čine 1/3 svih bolesnika s nadomještanjem bubrežne funkcije. Optimalna dugoročna doza MMF-a u bolesnika s transplantiranim bubregom, takrolimusom i brzim ukidanjem steroida nije detaljno definirana. Osim imunosupresivnog učinka, MMF bi mogao imati i izravni antifibrotski učinak. Prema retrospektivnoj analizi podataka u KB „Mercur“, povećana prosječna doza MMF u 1. godini nakon transplantacije dovodi do smanjenja progresije kroničnih score-ova (ci/ct). Taj učinak na progresiju scoreova se događa neovisno o incidenciji epizoda akutnog odbacivanja. Unatoč poznatom učinku imunosupresivne terapije na razvoj post-transplantacijske inzulinske rezistencije, nema jednoznačnih podataka o učinku različitih doza MMF-a na endokrine i upalne čimbenike uključene u patogenezu metaboličkog sindroma. U ovom prospektivnom, *open-label*, randomiziranom, multicentričnom akademskom istraživanju će se uspoređivati viša, u odnosu na standardnu dozu MMF u *de novo* primatelja bubrega sa standardnim imunološkim rizikom, uz sličnu netto-imunosupresiju u oba kraka studije.

Cilj 2 Istraživanje uloge adipocitokina u razvoju novonastale šećerne bolesti (engl. New Onset Diabetes after Transplantation-NODAT) nakon transplantacije jetre.

Najveći negativni utjecaj na dugoročno preživljenje pacijenata s transplantiranom jetrom nosi novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (NODAT), višestruko povećavajući rizik od brojnih komplikacija- infekcija, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularnih incidenata. Patogeneza NODAT-a nalikuje onoj u šećerne bolesti tipa II. Danas znamo da razvoju šećerne bolesti tipa II u općoj populaciji doprinose adipocitokini, aktivni produkti masnog tkiva s utjecajem na inzulinsku rezistenciju i funkciju β -stanica. Njihova uloga u pacijenata s transplantiranom jetrom slabo je poznata, a postojeća istraživanja provedena su na populaciji s transplantiranim bubregom. U ovom prospektivnom kliničkom istraživanju, koje će obuhvatiti 170 pacijenata s transplantiranom jetrom, ustanovit će se incidencija i faktori rizika NODAT-a, utvrditi vrijednost pojedinih adipocitokina kao nezavisnih faktora rizika za nastanak NODAT-a, te evaluirati odnos između koncentracije adiponektina i leptina s biljezima inzulinske rezistencije tj. funkcije β -stanica. Boljim razumijevanjem incidencije, rizičnih tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika, kao i uloge adipocitokina i kroničnih markera upale za razvoj posttransplantacijske šećerne bolesti, optimiziralo bi se praćenje i liječenje transplantiranih bolesnika. Aktualni veliki trud znanstvene zajednice, u koje bi se uklopilo i ovo istraživanje, ima svoj konačni cilj smanjenje mortaliteta i morbiditeta bolesnika nakon transplantacije jetre.

Cilj 3 Endotelna disfunkcija kao čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija nakon transplantacije jetre

Kardiovaskularne (KV) bolesti danas su vodeći uzrok smrtnosti bolesnika sa stabilnom funkcijom jetrenog presatka u kasnom postransplantacijskom razdoblju. Procjena KV rizika važan je dio evaluacije kandidata za TJ, ali i praćenja transplantiranog bolesnika sa ciljem ranog prepoznavanja i pravovremenog liječenja potencijalnih nepovoljnih ishoda. Međutim, procjena KV rizika transplantirane populacije ne može se jednoznačno ekstrapolirati iz netransplantacijskih studija i smjernica, radi niske prediktivne vrijednosti tradicionalnih neinvazivnih testova u toj populaciji. Stoga je nužno istražiti potencijalnu vrijednost drugih čimbenika, koji bi omogućili adekvatniju procjenu rizika. Danas je poznato da disbalans vazokonstriktorskih i vazodilatacijskih molekula na endotel krvnih žila dovodi do endotelne disfunkcije, razvitka upale i posljedične migracije miofibroblasta te rezultira razvojem aterosklerotske vaskularne bolesti koja čini podlogu za razvoj svih kardiovaskularnih incidenata. Dosadašnja istraživanja uloge markera endotelne disfunkcije kod TJ oskudna su i

vezana uz neposredno rano postransplantacijsko razdoblje, dok dugoročne studije nedostaju. Od interesa je stoga istražiti njihovu dugoročnu dinamiku i ulogu u kontekstu populacije s povećanim KV rizikom, te istražiti njihovu korelaciju sa tradicionalnim faktorima s ciljem adekvatnije procjene KV rizika i posljedičnog smanjenja KV mortaliteta i morbiditeta transplantiranih bolesnika, što je predmet ovog longitudinalnog istraživanja s ciljem iznalaženja novih dijagnostičkih i intervencijskih modela usmjerenih prema prevenciji KV bolesti u bolesnika s transplantiranom jetrom.

Cilj 4: Promjene serumskih koncentracija mikroelemenata bakra i cinka kao prometastatskih čimbenika u transplantacijskom liječenju

Uloga bakra i cinka u malignim bolestima predmet je intenzivnih istraživanja, a nastanak maligne bolesti ozbiljna je komplikacija transplanacijskog liječenja. Cink je esencijalni mikroelement sa antiupalnom i antioksidativnim svojstvima. Nedostatak cinka najčešće je posljedica neodgovarajućeg unosa i obično se manifestira infekcijama uslijed oslabljenog imunološkog sustava. Bakar je nezaobilazni čimbenik pojačane angiogeneze i sekundarnih tumora, te se smatra prometastatskim čimbenikom. Povećane koncentracije bakra i snižene koncentracije cinka nađene su u bolesnika s malignom bolešću različitih organa uključujući karcinomom rektuma, bronha, pluća, štitne žlezde, dojke, maternice, pankreasa, jetre, mokraćnog mjehura, svih vrsta leukemija, te različitih limfoma i Hodgkin-ove bolesti.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi promjene koncentracija mikroelemenata, bakra i cinka i njihovog odnosa (Cu/Zn) u razvoju i progresiji malignih bolesti kao komplikacije transplantacijskog liječenja. Pri tome primjena referentne analitičke metode atomske apsorpcijske spektrofotometrije osigurava najvišu razinu analitičke pouzdanosti što je nužan preduvjet za istraživanje dijagnostičke vrijednosti ispitivanih mikroelemenata.

Tema III Hematološka onkologija

Cilj 1 Uloga epigenetičkih fenomena u mijelodisplastičnom sindromu

Mijelodisplastični sindrom (MDS) je klonalni poremećaj krvotvorne matične stanice karakteriziran neučinkovitom hematopoezom i citopenijom u perifernoj krvi. Kod oko trećine bolesnika s MDS-om može doći do progresije poremećaja u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Patofiziologija MDS-a je kaskada brojnih citogenetskih promjena i mutacija gena koje uključuju i hipermetilaciju gena u uznapređovalim stadijima bolesti. Aberantna metilacija promotora tumor-supresorskih gena, rekurentne somatske mutacije u genima koji kodiraju proteine uključene u metilaciju DNA i kovalentne modifikacije histona, te izražaj pojedinih microRNA, unazad nekoliko godina zauzimaju sve veću dijagnostičku i prognostičku važnost. MicroRNA ima i kritičnu ulogu u reguliranju razvoja matične stanice i progenitornih stanica u zrele mijeloidnu stanicu.

Upravo je cirkulirajuća microRNA postala pouzdan neinvazivan biomarker u dijagnozi i praćenju bolesnika s MDS-om.

Cilj ovog istraživanja je analizirati i definirati izražaj pojedinih microRNA u serumu bolesnika s MDS-om te ih dovesti u korelaciju sa preživljenjem bolesnika i dosad poznatim prognostičkim čimbenicima (IPSS, R-IPSS, WPSS).

Cilj 2 Profil N-glikana serumskih bjelančevina u bolesnika s klasičnim Hodgkinovim limfomom i ne Hodgkinovim limfomom te utjecaj tog profila na prognozu bolesnika

Profil N-glikana serumskih bjelančevina je promjenjen u bolesnika s novodijagnosticiranim klasičnim Hodgkinovim limfomom i Ne-Hodgkinovim limfomom -difuzni B velikostanični tip u usporedbi s zdravim ispitanicima te je povezan s prognozom u ovih bolesnika.

Ciljevi ovog istraživanja su: utvrditi razliku profila N-glikana pri dijagnozi u bolesnika s HL-om i DLBCL-om u usporedbi s zdravim ispitanicima, odrediti profil N-glikana u bolesnika s HL-om i DLBCL-om u tijeku liječenja te usporediti s odgovorom definiranim interim PET-CT-om, odrediti profil N-glikana u bolesnika s HL-om i DLBCL-om na kraju liječenja i usporediti s ORR definiranim PET-CT, povezati profil N-glikana u bolesnika s HL-om i DLBCL-om s ORR, povezati profil N-glikana u bolesnika s HL-om i DLBCL-om s OS i PFS, povezati profil N-glikana s prognostičkim indeksima u bolesnika s DLBCL-om i HL-om, povezati profil N-glikana s nepovoljnim imunocitokemijskim i patohistokemijskim prognostičkim čimbenicima u bolesnika s HL-om i DLBCL-om, povezati profil N-glikana s prognostičkim vrijednostima interim PET-CT-a u bolesnika s HL-om i DLBCL-om, ispitati ulogu interim PET-CT-a u bolesnika s DLBCL-om, ispitati glikozilacijsku strukturu intravenskog i subkutanog rituksimaba, ispitati glikozilacijsku strukturu dugodijelujućih i kratkodijelujućih granulocitnih faktora rasta.

Cilj 3 Praćenje kardiotoksičnosti kemoterapije

U bolesnika s hematološkim neoplazmama, primjena citostatske terapije ponekad je ograničena oštećenjem srca koje se utvrdi u trenutku dijagnosticiranja maligne bolesti. S druge strane, u bolesnika s urednom funkcijom srca, može doći do oštećenja njegove funkcije primjenom kardiotoksične kemoterapije.

Cilj ovog istraživanja je primjenom dijagnostičkih metoda za detekciju srčane funkcije i primjenom pro-BNP i BNP prije i nakon primjene kemoterapije koja sadrži kardiotoksični citostatik, utvrditi rizične skupine bolesnika da bi im se primijenila druga citostatka terapija koja nije kardiotoksična, te se započne protektivna kardiološka terapija. S druge strane, analizirat će se bolesnici s kardiomiopatijama i istovremeno hematološkim poremećajima kao što su deficitarne anemije, poremećaji matične stanice i drugi koji mogu pogoršati funkciju srca.

Cilj 4 Multiparametrijska analiza minimalne ostatne bolesti (MRD) u B-kroničnoj limfocitnoj leukemiji (B-KLL) primjenom standardiziranog protokola za imunofenotipizaciju protočnom citometrijom

Primjenom novijih i učinkovitijih terapijskih postupaka sa ili bez transplantacije matičnih stanica dosegnut je cilj parcijalne ili kompletne remisija bez znakova bolesti. Posljedica je eliminacija malignih stanica ispod razine osjetljivosti rutinske analize protočnom citometrijom (<10% malignih stanica unutar limfocita). European Research Initiative on CLL (ERIC) organizacija je 2007.g. objavila standardizirani protokol za multiparametrijsku analizu minimalne ostatne bolesti u B-kroničnoj limfocitnoj leukemiji koja uključuje točno određenu kombinaciju biljega (CD45/CD19/CD5 sa CD22/CD81, CD79b/CD43, CD20/CD38) kojom se povećava osjetljivost dijagnostike 10 puta.

Cilj ovog istraživanja je primjenom predloženog postupka kvantificirati razinu MRD u uzorcima periferne krvi u bolesnika sa B-kroničnom limfocitnom leukemijom. Podjelom u 3 skupine: MRD niskog stupnja (10⁻⁴–10⁻³; srednjeg stupnja: 10⁻³–10⁻² i visokog stupnja: >10⁻², povezati sa preživljenjem bolesnika bez kliničkih znakova bolesti. Objavljeni rezultati kliničkih studija su pokazali direktnu povezanost MRD sa preživljenjem, tj. potvrdili MRD kao neovisni prognostički čimbenik.

Cilj 5 Dijagnostička i prognostička vrijednost imunofenotipizacije protočnom citometrijom u mijelodisplastičnom sindromu (MDS)

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije, mijelodisplastični sindrom je okarakteriziran kao heterogena skupina hematoloških neoplazmi, kojima je zajedničko svojstvo displazija 2 ili više loza hematopoeze, sa ili bez dokazanih genetskih promjena. Dijagnostički je vrlo komplicirana i za dijagnozu je potreban multidijagnostički pristup. Ne postoji karakterističan fenotip te se prema nedavno objavljenim preporukama multiparametarskom multikolor analizom u imunofenotipizaciji protočnom citometrijom radi pretraživanje na aberantan izražaj određenih biljega u populacijama: nezrele progenitorske stanice mijelo-monocitne loze, zreli granulociti, monociti, progenitorski B limfociti, eritrocitna loza.

Cilj ovog istraživanja je pretraživanje na fenotipska odstupanja na predloženim populacijama prema definiranim staničnim biljezima u uzorcima punktata koštane srži dovesti u korelaciju sa preživljenjem bolesnika, odnosno prognostičkim faktorom rizika, prema International Prognostic Scoring System (IPPS).

Cilj 6 Značaj i primjena imunofenotipizacije protočnom citometrijom u kvantifikaciji T-regulatornih limfocita (T-regs) u Ne-Hodgkinovim limfomima (NHL)

Fenotipski T-regs su danas najbolje definirani kao CD3+CD4+CD25^{high}+Foxp3⁺ T limfociti. Foxp3 + regulatorne T stanice (T-regs) igraju ključnu ulogu u održavanju imunološke tolerancije. Smanjenje funkcionalnosti Tregs je ključna značajka autoimunih bolesti, za razliku od malignih bolesti gdje njihova ekspanzija tijekom bolesti dovodi do potiskivanja odgovora domaćina protiv tumora. Uvećan limfni čvor (limfadenopatija) može biti uzorkovan upalnim procesom i proliferacijom konstitutivnih stanica ili prisustvom tumorskih stanica hematološkog ili nehematološkog podrijetla. Važan dio tumorskog mikrookoliša u bolesnika s Ne-Hodgkinovim limfomima (NHL) čine T-regs čiji broj visoko korelira sa agresivnošću tumorskih stanica.

Cilj ovog istraživanja je kvantificirati T-regs u punom fenotipu u uzorcima limfnog čvora uzetih citološkom punkcijom tankom iglom u pacijenata sa dijagnozom B-NHL-a i kontrolne skupine koju čine pacijenti sa limfadenopatijom kao posljedicom reaktivne proliferacije. Dvesti u korelaciju broj T-regs sa agresivnošću entiteta B-NHL-a i napraviti usporedbu sa ostalim prognostičkim čimbenicima značajnim za klinički tijek bolesti. Testirati korelaciju sa rezultatima Foxp3⁺ stanica dobivenih imunocitokemijskom metodom.

Tema IV Razvoj i validacija novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u kroničnim bolestima

Cilj 1 Rani biljezi dijabetičke nefropatije

Rano otkrivanje dijabetičke nefropatije, najučestalijeg uzročnika terminalne bubrežne bolesti, od prvorazrednog je značenja jer se odgovarajućim intervencijama u početnoj fazi bolesti može spriječiti njezina progresija i svekolike štetne posljedice. Koncentracija albumina u mokraći već dugo se smatra zlatnim standardom u dijagnostici dijabetičke nefropatije, iako brojni analitički, biološki i farmakološki čimbenici utječu na kliničku pouzdanost ovog testa. Neovisno o albuminuriji, rana patogeneza bubrežne bolesti u dijabetesu uključuje i glomerularnu hiperfiltraciju, koja često ostaje neprepoznata radi nedostatka odgovarajućih dijagnostičkih biljega. Cilj ovog longitudinalnog istraživanja jest utvrditi dijagnostički potencijal i ograničenja reprezentativnih biljega oštećenja glomerula i tubula te čimbenika upale i endotelne disfunkcije u ranoj fazi dijabetičke nefropatije. Identifikacija osjetljivih i specifičnih biomarkera omogućit će ranu dijagnozu dijabetičke nefropatije i otvoriti mogućnost djelotvorne i pravovremene intervencije usmjerene prema prevenciji progresije bolesti do terminalne bubrežne bolesti.

Cilj 2 Dijagnostička pouzdanost različitih pokazatelja glikemije u šećernoj bolesti

Nedavno razdoblje obilježeno je velikim promjenama preporučenih postupaka i kriterija za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti. S obzirom na rastuću prevalenciju te rizični potencijal nedijagnosticiranog dijabetesa u asimptomatskoj populaciji, razumljiv je interes za iznalaženjem pouzdanih dijagnostičkih metoda namijenjenih ranom otkrivanju šećerne bolesti i poremećenog metabolizma glukoze. S druge strane, razvoj inovativnih analitičkih tehnologija i standardizacija postupaka otvaraju velike mogućnosti za pouzdanu dijagnostiku. Kliničko i epidemiološko vrednovanje novih kriterija i tehnologija u različitim populacijama od iznimnog je značenja. Ovo istraživanje ima za cilj validirati dijagnostičku pouzdanost inovativnih tehnologija namijenjenih mjerenju akutnih i kroničnih biljega glikemije u dijagnostici šećerne bolesti tipa 2 i gestacijskog dijabetesa.

Cilj 3 Značaj specifične kvantifikacije lijeka ili njegove aktivne komponente referentnom metodom tekućinske kromatografije s masenom spektrometrijom (HPLC MS/MS)

U okviru transplantacijske laboratorijske medicine određivanje koncentracije imunosupresiva koristi se u cilju prevencije akutnog odbacivanja organa što je moguće manjim utjecajem na imunološki sustav, kao i minimalizacijom nuspojava. Navedeni lijekovi imaju uski terapijski raspon i stoga ih je nužno određivati referentnim analitičkim metodama osiguravajući najmanju razinu mjerne nesigurnosti a time najvišu razinu dijagnostičke pouzdanosti. Metoda izbora za određivanje imunosupresiva je tekućinska kromatografija s masenom spektrometrijom (HPLC-MS/MS), budući da je glavni nedostatak široko primjenjivanih rutinskih imunokemijskih metoda manjak analitičke specifičnosti. Kako križne reakcije između lijeka i njegovih metabolita mogu dati lažno povišene vrijednosti mjenog lijeka, upotreba tekućinske kromatografije s dvostrukim masenim detektorom je jedina metoda koja omogućava specifičnu kvantifikaciju lijeka (ciklosporin A, takrolimus, everolimus, sirolimus) neovisno o njegovom metabolitima. Nadalje, HPLC-MS/MS omogućava detekciju mikofenolne kiseline, kao aktivne komponente lijeka mikofenolat mofetila, koja nastaje hidrolizom lijeka *in vivo*, što otvara mogućnosti primjene novih terapijskih postupaka u primijeni ovog lijeka.

Cilj 4 Dijagnostička pouzdanost i prognostička vrijednost kvalitativne metode određivanja mutacijskog statusa u genu za varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IgH)

U bolesnika s hematološkim malignim bolestima je određivanje mutacijskog statusa u genu za varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IgHV) jedan od važnijih prognostičkih faktora. Stoga su znanstvenici iz različitih europskih zemalja (Francuska, Njemačka, Velika Britanija, Grčka, Italija, Španjolska i Švedska) uključeni u klinička istraživanja iskazali povećani interes za pouzdanim dijagnostičkim metodama određivanja mutacijskog statusa u genu za varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina kritički analizirajući prednosti i nedostatke različitih dijagnostičkih metoda. Svaka B stanica se može karakterizirati temeljem preuredbi u varijabilnoj regiji CDR3 teškog lanca imunoglobulina (IgVH). Maligno promijenjena B stanica umnažanjem istog klona u konačnici daje CDR3 fragmente identične sekvence i veličine, a produkti umnažanja benigne B stanice se razlikuju u sekvenci i veličini za oko 30- 60 parova baza (pb). Ovo istraživanje ima za cilj validirati dijagnostičku pouzdanost za određivanje mutacijskog statusa u genu za varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IgHV).

Cilj 5 Standardizacija kvantitativne metode određivanja fuzijskog prijepisa gena BCR-ABL lančanom reakcijom polimerazom u stvarnom vremenu

Posljednjeg desetljeća je velik broj studija pokazao kako otkrivanje minimalne ostatne bolesti (vrlo niskog broja malignih stanica) značajno korelira s kliničkim ishodom kod mnogih hematoloških malignih bolesti. Za minimalne ostatne bolesti u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) moguće je primijeniti standardne tehnike ili kvantitativnu metodu lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (engl. quantitative Real-Time PCR, qPCR). Kvantitativna metoda lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu pruža traženu razinu osjetljivosti u rasponu od 10^{-5} do 10^{-6} , primjenjiva je u svih bolesnika s ovom bolešću i daje mogućnost kvantifikacije s ciljem postizanja molekularne remisije. Pritom je dobra međulaboratorijska ponovljivost i standardizacija nalaza od velikog značaja. Ovo istraživanje ima za cilj uvođenje kvantitativne metode lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu za kvantitativno mjerenje i praćenje kinetike ostatnog fuzijskog prijepisa gena BCR-ABL u bolesnika sa kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML), njenu standardizaciju na europskoj razini i harmonizaciju izražavanja rezultata prema međunarodnoj ljestvici uz faktor pretvorbe na međunarodnoj razini.

Cilj 6 Identifikacija klinički značajnih mikro RNA (miRNA) kvantitativnom metodom lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu

Mikro RNA (miRNA) su visokonzervirana obitelj kratkih, jednolančanih RNA približne veličine 20-ak nukleotida kodiranih od strane različitih gena. MiRNA se ne prepisuju u proteine, već reguliraju ekspresiju drugih gena režući ili češće, smanjujući translaciju njihove glasničke RNA (mRNA). Identifikacija specifičnih miRNA i praćenje promjena u njihovom izražaju u stanicama ili tkivima je važno u razumijevanju regulacije gena, kako u fiziološkim tako i u patološkim stanjima. U današnje se vrijeme za identifikaciju i kvantitativno praćenje promjena izražaja miRNA upotrebljava nekoliko različitih metoda, što za posljedicu ima otežanu usporedbu rezultata, a standardnom metodom se smatra „Northern blotting“ koja je ujedno i metoda niske osjetljivosti. Metode „čvrste faze“ imaju veću osjetljivost, ali su dugotrajne, dok su metode „tekuće faze“ vrlo osjetljive i brze. Kvantitativna metoda lančanom reakcijom polimerazom u stvarnom vremenu sve više postaje metodom izbora, jer nudi najveću osjetljivost i najveću mogućnost otkrivanja što manjih razlika između miRNA. Cilj ovog istraživanja je identificirati i kvantitativno pratiti promjene izražaja klinički značajnih miRNA, razviti i standardizirati postupak praćenja promjena izražaja miRNA kvantitativnom metodom lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu i otvoriti mogućnost pravovremene intervencije u slučaju progresije bolesti praćene povećanjem izražaja miRNA.

Cilj 7 Diferencijalno dijagnostička vrijednost kvantifikacija površinskih biljega (CD64) metodom protočne citometrije

Neutrofilni granulociti prilikom aktivacije ekspimiraju površinski Fc- γ receptor (CD64) što ih čini potencijalnim biomarkerom za dijagnostiku infektivnih stanja. S obzirom na visoku specifičnost i negativnu prediktivnu vrijednost kvantifikacija CD64 pokazala se korisnom prilikom razlikovanja septičnih stanja od sistemskih upalnih odgovora ostale etiologije u jedinicama intenzivne njege. Dodatna prednost metode protočne citometrije je brzina dobivanja rezultata koji su na raspolaganju unutar nekoliko sati za razliku od hemokulture čiji nalaz se očekuje unutar tri dana. Kvantifikacija neutrofilnog CD 64 mogla bi dati značajan doprinos pravovremenom postavljanju dijagnoza sepse što je ključno za kvalitetnu skrb životno ugroženih pacijenata u jedinicama intenzivne njege.

Cilj ovog ispitivanja je verifikacija metode za kvantifikaciju neutrofilnog CD64. Usporedba ekspresije neutrofilnog CD64 transplantiranih pacijenata u jedinicama intenzivne njege koji razvijaju sistemski upalni odgovor sa kontrolnom skupinom pacijenata u jedinicama intenzivne njege sa potvrđenom sepsom. Ispitivanje optimalne granične vrijednosti i korelacija sa upalnim biljezima u rutinskom radu (CRP, broj leukocita, DKS, prokalcitonin).

Cilj 8 Procjena doprinosa medicinskog ozračenja ozračenju stanovništva, izrada raspodjele procijenjenih doza pacijenata za stanovništvo i preporučenih vrijednosti doza (DRL) u medicini i dentalnoj medicini

Kao članica Europske unije, Republika Hrvatska je obvezna periodično izrađivati raspodjelu procijenjenih doza pacijenata za stanovništvo, odnosno izraditi procjenu doprinosa medicinskog ozračenja ozračenju stanovništva. Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB „Mercur“ aktivno sudjeluje u ovom projektu kroz nacionalno „Povjerenstvo za izradu upitnika za prikupljanje podataka potrebnih za procjenu doze pacijenta u sklopu procjene doprinosa medicinskog ozračenja ozračenju stanovništva i izrade raspodjele procijenjenih doza pacijenata za stanovništvo za 2015. godinu te izrade preporučenih vrijednosti doza u medicini i dentalnoj medicini“, imenovano od strane Državnog zavoda za radiološku i nuklearnu sigurnost RH. Cilj projekta jest procijeniti doprinos medicinskog ozračenja ozračenju stanovništva kroz dijagnostičke i intervencijske preglede, odnosno postupke koji se u medicini i dentalnoj medicini provode uporabom rendgenskih uređaja i dijagnostičke preglede u nuklearnoj medicini. Osim za procjenu doprinosa medicinskog ozračenja ozračenju stanovništva i izradu raspodjele, prikupljeni podaci iskoristit će se i za izradu preporučenih vrijednosti doza (DRL) u medicini i dentalnoj medicini, uključujući i pedijatrijske DRL na nacionalnoj razini.

Cilj 9 Mjerenje i evaluacija doza zračenja koju primi pacijent tijekom intervencijskog radiološkog postupka stentiranja karotidne arterije (engl. Carotid Artery Stenting – CAS)

Slijedom svakodnevnog porasta dijagnostičke i intervencijsko-radiološke doze koju primi svaki pojedini pacijent te time i porasta doze koju primi opća populacija u RH javila se potreba istraživanja ovog, dosad slabije istraživanog područja. Razlog slabijoj istraženosti dozimetrijskih vrijednosti u intervencijskoj radiologiji leži prvenstveno u recentnosti samog postupka CAS-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali i u dozimetriji koja prati kliničku radiologiju. KB „Mercur“, odnosno Klinički Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju među vodećim je kliničkim ustanovama po broju obavljenih intervencijsko radioloških postupaka na karotidnoj arteriji te centar akademske i stručne edukacije u području zaštite od zračenja, što omogućava provedbu ovakvog istraživanja. U okviru ovog istraživanja, koje se provodi u suradnji s Institutom „Ruđer Bošković“, mjerit će se maksimalna ulazna kožna dozu (engl. *Maximum entrance skin dose - MESD*) na pacijenta te dozu koju primi svaki relevantan organ (leća, štitna žlijezda, timus) unutar snopa X zraka, kao i oni relevantni organi izvan primarnog snopa (npr. gonade). Usporedit ćemo dobivene vrijednosti s kliničko-anatomskim karakteristikama pojedinog pacijenta (tip luka, vrsta stenoze), primijenjenim proceduralnim postupcima (npr. postavljanje distalne embolizacijske protekcije – engl. *Embolic protection devices – EPD*) te fizikalnim parametrima (vrijeme fluoroskopije, DAP itd.).

Cilj ovog istraživanja jest potvrditi sigurnost CAS-a u smislu referentnih doza te izraditi specifične preporučene vrijednosti doza za lokalnu populaciju (engl. *Diagnostic referent*

levels DRLs) i validirati ih prema postojećim međunarodnim preporukama. Sekundarni cilje je utvrditi utjecaj ispitivanih varijabli na mjerene doze zračenja tijekom CAS-a.

Cilj 10 Retrospektivno praćenje intervencijsko – radiološkog postupka transarterijske kateterske kemoembolizacije - TACE primarnog karcinoma jetre

Transarterijska kateterska kemoembolizacija jedan je od postupaka liječenja primarnog čekanja za transplantaciju jetre. Godišnje se na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB „Merkur“ izvrši prosječno 120 postupaka TACE-a.

Cilj istraživanja jest utvrditi uspješnost TACE-postupka kroz praćenje jednogodišnjeg, dvogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja pacijenata s posebnim osvrtom na ishode predtransplantacijskih TACE postupaka. Rezultati će dati značajan doprinos optimiranju terapije primarnog karcinoma jetre.

Cilj 11 FOXP3+ limfociti u citološkim razmazima punktata limfnih čvorova i njihova povezanost s prognostičkim čimbenicima kod bolesnika oboljelih od limfoma

Važan dio tumorskog mikrookoliša kod bolesnika s Hodgkinovim (HL) i ne-Hodgkinovim limfomima (NHL) čine CD4+CD25+ T regulatorni limfociti, karakterizirani ekspresijom transkripcijskog faktora Foxp3. U ovom radu uspoređivat će se broj imunocitokemijski Foxp3 pozitivnih limfocita u punktata limfnih čvorova (LČ) u bolesnika oboljelih od klasičnog HL i NHL u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika s benignim reaktivnim hiperplazijama. Kod bolesnika s klasičnim HL i NHL također će se usporediti broj Foxp3+ limfocita s prognostičkim čimbenicima značajnim za klinički tijek limfoma (dob, spol, klinički stadij, veličina najvećeg tumora, broj ektranodalnih sjela, prisutnost B simptoma, razina hemoglobina i LDH u serumu). Rezultati ovog istraživanja mogli bi dopuniti dosadašnja saznanja o utjecaju mikrookoliša na razvoj i progresiju bolesti.

Cilj 12 Citogenetičke karakteristike limfoidnih neoplazmi iz citološkog uzorka

Zloćudne tumore karakteriziraju genetske promjene koje se u većini slučajeva mogu otkriti citogenetičkim metodama. Citogenetička istraživanja na velikom broju tumora ukazuju da kariotipske promjene nisu slučajno raspoređene u genomu, te su one često tumor-specifični klonski poremećaji. Patogenetski je najvažnije identificirati tzv. primarne klonske poremećaje koji su najčešće pojedinačni. Cilj ovog rada je, u suradnji s Citogenetskim laboratorijem Pedijatrijske klinike KBC Zagreb, istražiti citogenetičke karakteristike ponavljajućih poremećaja u malim staničnim populacijama u multiplom mijelomu i malignim limfomima iz svježeg uzorka dobivenog citološkom punkcijom. Citogenetičke karakteristike istražiti će se konvencionalnom tehnikom oprugavanja kromosoma i tehnikom FISH na razini interfaznih jezgara i/ili mitotskih kromosoma. Očekuje se originalni znanstveni doprinos u boljoj identifikaciji rijetkih kromosomskih abnormalnosti kojima se specifičnije klasificiraju maligni limfomi i multipli mijelomi, čime se doprinosi njihovom boljem kliničkom pristupu u uspostavljanju dijagnoze, prognoze i tretmana.

Cilj 13 Utjecaj dojavljivanja na NOTCH diferencijaciju stanica hematopoeze

Stvaranje te diferencijacija funkcionalnih krvnih stanica iz hematopoetskih stanica matica upravljani su mnoštvom faktora, od kojih značajnu ulogu imaju transkripcijski faktori iz obitelji Ikaros te puta dojavljivanja Notch. Pokazano je da su faktori iz obitelji Ikaros bitni za normalan razvoj limfoidnih loza te da aberantne promjene u njihovoj ekspresiji mogu dovesti do razvoja limfoma kod miševa. Dojavljivanje putem Notcha ključno je za upravljanje smjera diferencijacije hematopoetskih stanica te su istraživanja gubitka funkcije gena za Notch pokazala njegovu odlučujuću ulogu u razvoju limfocita T. Dok je uloga u diferencijaciji limfocita T dobro proučena, ponajviše zahvaljujući otkriću povezanosti mutacija gena za Notch s pojavom i razvojem akutne leukemije limfocita T, značenje navedenih puteva u diferencijaciji limfocita B te mijeloidnoj lozi ostaje slabo istraženo, a rezultati kontradiktorni.

Cilj rada, koji će se provesti u u suradnji s Institutom „Ruđer Bošković“, je pokušati ispitati povezanost navedenih puteva kao i njihovu ulogu u diferencijaciji limfoidne i mijeloidne loze.

Cilj 14 Osjetljivost i specifičnost rezultata analize sadržaja materijala dobivenog aspiracijom i kiretažom

Glavni cilj ovog istraživanja je određivanje postupnika dijagnostičke obrade postmenopausalnih žena s hiperplazijom endometrija, a planira se i daljnja suradnja s liječnicima Klinike za ženske bolesti i porode te proširenje istraživanja na analizu utjecaja terapije selektivnih modulatora progesteronskih receptora na stanicama endometrija simptomatskih pacijentica.

Plan organizacijskog razvoja Kliničke bolnice „Mercur“

Radi ostvarenja strateških ciljeva potrebno je pokrenuti odgovarajuće postupke optimalnim korištenjem postojećih unutarnjih prednosti i mogućnosti koje pruža okruženje, uz uklanjanje unutarnjih slabosti i neutralizaciju prijetućih čimbenika iz okruženja. S tim u vezi, KB „Mercur“ će:

- Povećati i poboljšati prostorne i infrastrukturne uvjete za znanstveno-istraživački rad kroz dovršetak, opremanje i uspostavu pune funkcionalnosti novosagrađenog Transplantacijskog centra i Centra za edukaciju.
- Osigurati formalno-pravni okvir za znanstveno-istraživačku djelatnost izradom i distribucijom odgovarajućeg Pravilnika.
- Osigurati potrebne alate za sustavno praćenje znanstveno-istraživačke djelatnosti, poput repozitorija znanstvenih publikacija i registra svih istraživanja odobrenih od strane Etičkog povjerenstva, neovisno o izvoru potpore.
- Uspostaviti dokumentirani sustav upravljanja kvalitetom znanstvenog rada s kontinuiranim praćenjem, vrednovanjem i nagrađivanjem kvalitete izradom i distribucijom odgovarajućeg Priručnika.
- Osigurati poticajno i atraktivno okruženje za akademske karijere mladih zaposlenika sa znanstveno-istraživačkim potencijalom kroz aktivaciju mentorskih kapaciteta.
- Osigurati stabilno financiranje znanstveno-istraživačke djelatnosti kroz sustav mjera koje uključuju stimulaciju prijave projekata, aktivan angažman u prikupljanju donacijskih sredstava za znanstvena istraživanja i alokaciju određenog dijela vlastitih sredstava uprihođenih obavljanjem komercijalnih usluga za partnere izvan sustava HZZO-a na poziciju znanstveno-istraživačke djelatnosti.
- U suradnji s matičnim fakultetom i drugim kliničkim bolnicama poduzeti odgovarajuće korake na osnaživanju svoje pozicije kao ravnopravnog i vjerodostojnog partnera u sustavu znanosti i visokog obrazovanja.

Pokazatelji uspješnosti provedbe strateškog programa znanstvenih istraživanja

Pod uvjetom odgovarajućeg financiranja i poboljšanja statusa znanstveno-istraživačke djelatnosti, KB „Merkur“ će mjeriti uspješnost provedbe ovog strateškog programa preko slijedećih brojčanih pokazatelja:

- Povećanje broja znanstvenih radova u časopisima indeksiranim u SCIE za 15%.
- Povećanje udjela znanstvenih publikacija u časopisima s iznadprosječnim čimbenikom odjeka u svojoj prosudbenoj skupini (Q1 i Q2 prema WoS klasifikaciji) za 10%.
- Porast citiranosti radova za 5%.
- Povećanje broja radova po znanstveniku (iskazano kao EPZ) za 10%.
- Povećanje radnog vremena akademskog osoblja osiguranog za znanstveno-istraživačku djelatnost (EPZ) za 10%.

Politike osiguranja kvalitete znanstvene djelatnosti

Osiguranje kvalitete znanstvene djelatnosti dokumentirat će se od 1.1.2015.g. odgovarajućim Priručnikom. Ključne odrednice politike kvalitete su:

- Kreiranje strategije, operativnih procesa i podupirućeg okruženja za znanstveno-istraživačku djelatnost.
- Vrednovanje kvalitete znanstveno-istraživačke djelatnosti odgovarajućim skupom objektivnih mjerila.
- Jačanje pozicije KB „Merkur“ kao relevantne znanstvene ustanove u znanstvenoj i široj javnosti.