

OKVIRNI PROGRAM USPOSABLJANJA MLADEGA RAZISKOVALCA (MR)¹

1. OSNOVNI PODATKI

Ime in priimek mentorja:	Uroš Maver	Evidenčna številka mentorja pri ARIS (SICRIS) :	30850
E-naslov mentorja:	uros.maver@um.si	Tel. štev. mentorja:	022345823
Ime in priimek vodje raziskovalnega programa:	Uroš Maver	Evidenčna številka vodje RP pri ARIS (SICRIS) :	30850
Naziv raziskovalnega programa:	Bio-psiho-socialni model kvalitete življenja	Evidenčna številka RP pri ARIS (SICRIS) :	P3-0036
Članica Univerze v Mariboru (RO UM), kjer bo potekalo usposabljanje:	Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta	Evidenčna številka RO UM pri ARIS (SICRIS) :	0552-2334
Oznaka raziskovalnega področja po klasifikaciji ARIS :	1.09 Farmacija	Raziskovalno področje po EURAXESS klasifikaciji:	Pharmacological sciences

2. OPREDELITEV RAZISKOVALNEGA PROBLEMA IN CILJEV DOKTORSKE RAZISKAVE²

Izhodišče raziskovalne naloge mladega raziskovalca in njena umestitev v raziskovalni program v katerega je vključen mentor, delovna hipoteza, cilji raziskave in predvideni rezultati s poudarkom na izvirnem prispevku k znanosti:

IZHODIŠČA

¹ Izraz *mladi raziskovalec* je zapisan v moški slovnični obliki in je uporabljen kot nevtralen za ženske in moške.

² Raziskovalni in študijski program usposabljanja morata biti skladna z vsebino raziskovalnega programa, katerega član je mentor.

Kljub velikim prizadevanjem in obetavnemu napredku pri razvoju učinkovitih in reprezentativnih modelov ADME (absorpcija, porazdelitev, metabolizem, izločanje) je še vedno veliko izzivov pri doseganju ravni, ki bi omogočala neklinično testiranje brez žrtvovanja številnih živali in/ali brez ogromnih stroškov, ki omejujejo napredek farmakologije na splošno. V zadnjih letih so premisleki o ADME postali pomembnejši, deloma zaradi vse boljšega razumevanja odziva telesa na ksenobiotike, predvsem pa zaradi staranja prebivalstva in s tem hitro naraščajočega števila bolnikov, ki se zdravijo z več zdravili hkrati (polifarmacija). Klinične študije, na podlagi katerih se pripravljajo smernice, so največkrat zastavljene tako, da imajo zgolj eno spremenljivko (vpliv enega zdravila na organizem) in tako nam ne dajo odgovora glede možnih zapletov pri sočasni uporabi več zdravil. Medtem ko so bile v preteklosti potencialne farmakodinamične interakcije v ospredju farmakoloških raziskav, so zdaj farmakokinetične interakcije vse pogostejši vzrok resnih kliničnih zapletov, povečanega števila hospitalizacij in celo smrti. Dobro poznavanje farmakologije, predvsem farmakokinetičnih interakcij tako postaja vse bolj ključno na področju medicine in s tem se je pokazala izrazita potreba po razvoju kompleksnih in vitro modelov, ki bi nam omogočili predklinična testiranja farmakokinetičnih lastnosti (ADME) zdravil v primeru polifarmacije. Glede na čas in stroške, ki so potrebni za razvoj učinkovitega in pravočasnega zdravljenja, so na funkcionalnosti temelječi, povezani (večorganske povezave), enostavni za izdelavo in ponovljivi (omogočajo enostavno globalno standardizacijo), relativno poceni in zato dostopni modeli ADME prihodnost odkrivanja in razvoja zdravil ter določanja interakcij med njimi.

POVEZAVA Z RAZISKOVALNIM PROGRAMOM P3-0036

Program je usmerjen v obravnavo interakcije med široko populacijo ljudi in vse bolj naprednimi materiali, s katerimi ti prihajajo v stik. Ker ta interakcija pomembno vpliva na človekovo zdravje, bivanje in vključevanje v okolje, je ključna za bio-psiho-socialno kvaliteto življenja. Program se loteva vrednotenja te interakcije tako za ljudi v medicinski oskrbi (stik bolnik/zdravstveno osebje), ter zunaj nje (bolnik/svojci), in sicer z različnimi "materiali", ki so del oskrbe (zdravila, medicinski pripomočki, senzorji, implanti, prehrana idr.), ali ob direktnem in indirektnem stiku (oskrba na daljavo) s sodobnimi IKT rešitvami. Ta stična področja obravnava v štirih delovnih sklopih, med katerimi je tudi: 2) Napredni in vitro modeli tkiv in bolezni ter regenerativna medicina, v katerega neposredno sodi tudi predvidena tema za MR. Naj še dodamo, da je trenutna demografska slika in porast neprenosljivih kroničnih bolezni med temelji za naše usmeritve v tem drugem sklopu. Hkrati pa je programska skupina med najbolj prodornimi v širši okolici na področju novih in vitro modelov tkiv in bolezni, s fokusom na razumevanju njihovih fizioloških in patoloških značilnosti, kar predstavlja odlično podlago tudi za ta MR.

DELOVNA HIPOTEZA

V zadnjem desetletju je bil dosežen pomemben napredek pri razvoju mikrofizioloških sistemov (MPS) za farmakokinetične aplikacije na področju absorpcije, distribucije, presnove in izločanja (ADME) učinkovin. Obstoječe rešitve kljub napredku še vedno predstavljajo kompromis med zagotavljanjem relevantne anatomije oz. fiziologije tkiva in želene ciljne funkcije, ki jo simuliramo. Na splošno je bila slednja lastnost pogosto predvidena kot avtomatska posledica prve, s čemer je žal mnogokrat bila zapostavljena. Umetno posnemanje nativnega tkiva v njegovi polni kompleksnosti bo vsaj v bližnji prihodnosti težko dosegljivo. Zato se moramo za povečanje možnosti prenosa modelov ADME v vse dele nekliničnih raziskav zdravil in njihovo standardizacijo, osredotočiti veliko bolj na **posnemanje ustrezne funkcije nativnega tkiva**. V ta namen v okviru usposabljanja MR predlagamo predlagamo **radikalno, vendar zelo smiselno poenostavitev splošne zasnove modelov ADME**. Ta poenostavitve bo omogočila **pripravo modelov, usmerjenih v funkcijo, in dodaja cel sloj analitičnih možnosti merjenja v realnem času**. S tem bo mogoče neprekinjeno spremljati več bioloških (viabilnost, morfologija, transport itd.) in okoljskih (pH, T, pretok, koncentracija O₂, koncentracija učinkovin, itd.) parametrov. Poleg tega predlagan pristop omogoča sprotno vzorčenje z ločljivostjo ene celice (čista novost v literaturi), tako da se iz "živega" modela v želenih časovnih točkah odvzame minimalna količina vzorca (z uporabo naprave BioPixlar podjetja Fluicell, Švedska),

brez signifikantnega vpliva na funkcijo celotnega modela – »ne-žrtvovalno« vzorčenje. Z odvzemom celic namesto zgolj vzorčenja njihovih produktov lahko s pristopi multiomike (zlasti na transkriptomski in proteomski ravni) pridobimo novo raven informacij o procesih, ki potekajo v modelu skozi čas (npr. izražanje, zdravje, toksičnost, itd.).

CILJI RAZISKAVE

1. Razviti koncept MPS (vključno s "podaljškom" za sprotni odvzem vzorcev)
 - a. **CILJ 1:** postaviti osnovno ogrodje MPS, ki bo primerno za izdelavo sklopljene ADME platforme
2. Validacija novega pristopa analize vzorcev preko "ne-žrtvovalnega" načina sprotnega vzorčenja skozi čas
 - a. **CILJ 2:** pokazati, da je možno kontinuirano vzorčiti na istem modelu na "ne-žrtvovalni" način
3. Razviti poenostavljen sklopljen model ADME za primer vsaj enega načina aplikacije zdravilnih učinkovin (npr. transdermalna ali per os aplikacija) in na njem pokazati ključne prednosti sklopljenih ADME modelov
 - a. **CILJ 3:** pokazati enostavnost izgradnje in uporabe (s tem tudi boljšo možnost standardizacije) in
 - b. **CILJ 4:** dokazati neokrnjeno funkcionalnost modela za izbrano ciljno funkcijo (npr. proces absorpcije oz. določene faze metabolizma)

Za vsak cilj nameravamo objaviti vsaj 1 znanstven prispevek v 1. četrtini revij iz področij farmacije, biomaterialov, biomedicinskega inženiringa, znanosti o materialov in/ali drugih.

PREDVIDENI IZVIRNI PRISPEVEK/PRISPEVKI

1. **Inovativna integracija MPS in ne-žrtvovalnega vzorčenja:** Razvijamo edinstven koncept mikrofizioloških sistemov (MPS) z integriranim "podaljškom" za sprotni odvzem vzorcev, ki omogoča kontinuirano spremljanje in analizo funkcionalnih ter okoljskih parametrov brez ogrožanja celovitosti modela.
2. **Povsem nova metodologija odvzema vzorca z ločljivostjo »nekaj celic«:** Predstavljamo koncept/platformo, ki omogoča ne-žrtvovalno odzemanje vzorcev z ločljivostjo »ene celice«, s čimer omogočamo izvedbo podrobnih multiomskih analiz (transkriptomika, proteomika) za dinamično spremljanje bioloških procesov skozi čas.
3. **Poenostavljena in standardizirana zasnova sklopljenih ADME modelov:** S ciljem izboljšanja uporabnosti in reproducibilnosti razvijamo funkcionalno usmerjen, enostaven in cenovno dostopen model, ki posnema ključne fiziološke procese absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja (ADME) ter omogoča lažjo globalno standardizacijo predkliničnih testiranj.
3. **Poudarek na farmakokinetičnih interakcijah v kontekstu polifarmacije:** Naš pristop omogoča podrobno raziskovanje farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi več zdravil, kar je ključnega pomena za razumevanje in preprečevanje resnih kliničnih zapletov, s čimer neposredno prispevamo k izboljšanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

3. ŠTUDIJSKI PROGRAM

Predvideni študijski program podiplomskega študija v katerega se bo mladi raziskovalec vpisal v študijskem letu 2026/2027:

4. OPIS DEL IN NALOG

METODE DELA

Delo bo razdeljeno v več sklopov, in sicer:

1. Pregled literature.
2. Biomedicinsko-tehnološki del: priprava osnovnega MPS sistema, vključno z ogradjami, ki bodo delovali kot nosilni material za rast različnih tipov celic.
3. Celično biološki del: izolacija, gojenje celic ter priprava funkcionalnih ADME modelov s kombinacijo več tipov celic; zagotavljanje ustreznega dotoka hranilnih snovi.
4. Karakterizacija: natančno ovrednotenje strukturnih, morfoloških, fizioloških in drugih lastnosti pripravljenih nosilnih materialov z in brez vgrajenih celic.

METODE in ANALIZNE TEHNIKE (po sklopih)

1. Sistematični pregledi, kritično ovrednotenje člankov in kliničnih raziskav, sledenje kliničnim smernicam in trendom s širšega področja tkivnega inženirstva različnih tkiv/organov (npr., koža, jetra, ledvice, itd.).
2. Uporaba računalniških programov za obdelavo podatkov.
3. 3D tisk, mikrofluiden tisk, spin-coating, elektropredenje.
4. Imunohistokemično barvanje, določanje citotoksičnosti in proliferativne sposobnosti celic, pretočna citometrija, fluorescenčna in konfokalna mikroskopija, molekularne analize (multi-omska analiza).
5. Mikroskopija na atomsko silo, IR spektroskopija, UV/VIS spektrofotometrija, določanje mehanskih lastnosti, ICP-OES, nanoCT.

5. ZAHTEVANA STOPNJA IZOBRAZBE

Magisterij (2. bolonjska stopnja)

6. ZAHTEVANA SMER IZOBRAZBE

Farmacija, medicina, naravoslovje

7. KLASIUS SRV

18202

8. KLASIUS P

0988

9. ZAHTEVANA ZNANJA

Bazične znanosti, kemija, biologija, fizika

10. ZAHTEVANI POSEBNI POGOJI

Radovednost, navdušenje, visoka delovna etika, komunikativnost, individualno in timsko delo

11. ZAHTEVANI JEZIKI

Slovenščina in angleščina

12. ZAHTEVANE DELOVNE IZKUŠNJE

Zaključeno magistrsko delo z laboratorijskimi izkušnjami na področju farmacevtske/biomedicinske analize

13. PREDVIDENO PODOKTORSKO USPOSABLJANJE

- Podiplomski, doktorski program Biomedicinska tehnologija, 3. stopnja
- Trajanje študija: 3 leta
- Število kreditnih točk (ECTS): 180 ECTS
- Pridobljen strokovni naziv: Doktor znanost s področja biomedicinske tehnologije

Podpis mentorja:

Uroš Maver

Digitally signed by Uroš Maver
Date: 2026.02.11 14:00:31
+01'00'

Podpis vodje raziskovalnega programa:

Uroš Maver

Digitally signed by Uroš Maver
Date: 2026.02.11 14:00:42
+01'00'

Darja
Farasín

Digitally signed by Darja
Farasín
Date: 2026.02.11
14:13:07 +01'00'

Ime in priimek dekana oz.
pooblaščen osebe³:

Prof. dr. Iztok Takač, dr. med.

Podpis dekana oz. pooblaščen osebe:

Iztok Takač

Digitalno podpisal Iztok Takač
Datum: 2026.02.12 08:15:26
+01'00'

Jelka Rakun

Digitally signed by Jelka Rakun
Date: 2026.02.11 13:45:00
+01'00'

Kraj in datum:

³ Program usposabljanja podpiše dekan članice, na kateri bo potekalo usposabljanje MR.

Maribor,

11. 02.
2026

Žig: