

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/55



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2330
Naslov projekta	Genetski dejavniki pri osteoporozi
Vodja projekta	12189 Janja Marc
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4653
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	355 Ortopedska bolnišnica Valdoltra 1187 Splošna bolnišnica Celje
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.07 Metabolne in hormonske motnje
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.03
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.03 Zdravstvene vede

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Cilj našega projekta je bil identificirati pomembnejše gene in genske spremembe (SNP in mutacije), ki bi lahko odločale o dovzetnosti posameznikov za razvoj osteoporoze. Pri tem smo uporabili popolnoma nov pristop z uporabo vsegenomskega profiliranja izraženih genov, (ki smo ga prvi opravili na primarnih(!) humanih osteoblastih) s

potrditvijo kandidatnih genov s PCR v realnem času na vzorcih kostnega tkiva v kombinaciji z najbolj točnim fenotipskim vrednotenjem poroznosti kosti, z mikroročunalniško tomografijo. Na koncu smo s funkcijsko analizo izbranih SNP z metodami molekularne biologije potrdili vpletenost novih signalnih poti v patogenezo osteoporoze.

Najprej smo na osnovi razlik med profili osteoporoznih in ne-osteoporoznih osteoblastov izbrali »top 50« najbolj različno izraženih genov, ki so najverjetneje povezani z osteoporozo. Glede na točnost rezultatov vsegenomskih analiz smo izražanje teh genov (preverili) izmerili s kvantitativno PCR, in sicer v humanem kostnem tkivu 56 bolnikov. Potrdili smo 15 genov. V nadaljevanju smo potem v 15 potencialno pomembnih genih izbrali 33 SNP oz. mutacij in ocenjevali njihov klinični pomen na skupini 732 oseb. Za vsakega od 33 SNP smo izvedli študije povezanosti genotipov z mineralno kostno gostoto in serumskimi kostnimi kazalci. V zadnji del projekta, kjer smo ocenjevali funkcionalnost genov in genskih sprememb, pa smo uvedli le 2 najbolj zanimiva gena, in sicer ADRA2A in gen za RANKL. Pri tem smo uporabili tehnike, kot sta analiza poročevalskega gena in elektroforeznega zamika idr.. Inovativen pristop k identifikaciji in kombinirana klinična in funkcijska ocena proučevanih SNP na humanih (!) vzorcih nam je dala dobre podatke o dejanskih vzročnih polimorfizmih za razvoj osteoporoze in posebej pomembno, nakazala je popolnoma novo signalno pot, ki je očitno vpletena v razvoj osteoporoze. Naši rezultati kažejo, da bodo SNP, predvsem v antioksidantnih encimih, signalni poti Wnt in sistemu RANKL pa tudi presenetljivo v genu ADRA2A, v veliko pomoč pri identifikaciji posameznikov z večjim tveganjem za osteoporozo. Žal s temi SNP ne moremo opisati nastanek osteoporoze v celoti, saj gre za poligeno in kompleksno bolezen, ki je odvisna od številnih dejavnikov z relativno majhnim posamičnim vplivom. Zelo verjetno se pomembni geni in SNP skrivajo v preostalih genih iz naše vsegenomske analize ekspresijskih mikromrež in jih v obsegu tega projekta načrtovano nismo proučevali. Na osnovi naših dognanj in pozneje odkritih genov bi lahko pripravili diagnostične mikromreže za osteoporozo in z njimi analizirali večje število genov pri istem posamezniku ter tako odkrivali rizične posameznike že v mladosti. Uvedba preventive pri zmanjšala obolevnost za osteoporozo, zvišala kvaliteto življenja starostnikov in zmanjšala stroške zdravstva. Rezultate projekta smo objavili v 18 znanstvenih člankih, ki so bili citirani že 67-krat, jih predstavili v obliki 19 prispevkov na konferencah ter imeli 12 vabljenih predavanj.

ANG

The aim of our project was to identify important osteoporotic (OP) genes and genetic variations (SNPs and mutations). To reach this goal we have used a new approach of the whole-genome (WG) expression profiling performed for the first time in primary (!) human osteoblasts and the qPCR confirmation in human bone tissue samples in combination with the most precise phenotypic evaluation of bone porosity by micro-computed tomography. Finally, the functional analysis of selected SNPs by molecular biology tools confirmed the involvement of new signaling pathways in the pathogenesis of OP. On the basis of the differences between expression profiles of osteoporotic and non-osteoporotic osteoblasts, we have identified »top 50« genes which are most probably associated with OP. Due to not a very high precision of WG analysis results, gene expression was also measured by qPCR in 56 samples of human bone tissue with 15 genes being confirmed. In those 15 potentially important genes, 33 SNP/mutations were selected and we evaluated their clinical importance in a big group of 732 subjects. For each of those 33 SNPs, the association study was performed between genotypes, and bone mineral density and serum bone markers. In the last part of the project, we have only functionally analyzed genes and genetic variations of 2 most promising genes: ADRA2A and RANKL. Functional analysis techniques, such as reporter gene analysis and gel-shift assay, were

applied. The innovative approach to the identification and combined clinical and functional evaluation of studied SNPs in human (!) samples provided good data on causal polymorphisms for OP and pointed to a completely new signaling pathway that is obviously involved in the development of OP. Our results showed that SNPs, especially in antioxidative enzymes, Wnt signaling pathway, RANKL system and surprisingly also ADRA2A gene, will greatly help in identification of individuals with increased risk of OP. Unfortunately, the development of OP cannot be fully explained by these SNPs, as OP is a complex, polygenic disease depending on numerous factors with relatively small effects. It is highly likely that important genes and SNPs are hidden in the other genes from our WG analysis of expression microarrays and were not systematically studied in the project. On the basis of our findings and, thereafter, discovered genes, diagnostic microarrays for OP could be prepared. These microarrays could be used for the analysis of a larger number of genes in the same individual. In this way, individuals at risk could already be identified in youth. The initiation of preventive treatment in those individuals would decrease the morbidity for OP, increase the quality of life of the elderly and decrease the costs of medical care. Altogether, we have published 18 scientific papers which have already been cited 67 times. In addition, we presented our results also in 19 scientific abstracts for congresses and had 12 invited lectures.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Osteoporozo (OP) bolezen z močnim genetskim ozadjem (do 80% na MKG), pa številni geni, ki vplivajo na njen razvoj, še vedno niso poznani. V naši študiji smo uporabili originalen pristop, ki do takrat še ni bil opisan: za odkrivanje osteoporoznih genov smo uporabili vsegenomsko profiliranje izražanja vseh genov v primarnih (humanih) osteoblastih (1. sklop), v 2. sklopu pa smo izbrane gene klinično ovrednotili na osnovi asociacijskih študij genotip-fenotip v skupini več kot 700 preiskovancev. Naše hipoteze so bile naslednje:

1. hipoteza: Geni, ki se različno izražajo v osteoblastih iz OP tkiva glede na osteoblaste iz ne-OP tkiva, so tisti, ki so vpleteni tudi v patogenezo OP.
2. hipoteza: Geni, vpleteni v patogenezo OP, so klinično pomembni in lahko služijo kot prognostični dejavniki za opredeljevanje 'nagnjenosti' k razvoju in napredovanju OP.

Rezultat 1. Seznam »top« 50 genov, pri katerih se je izražanje najbolj razlikovalo med OP in ne-OP osteoblasti

Kot eni prvih smo za iskanje novih, z OP povezanih genov, izbrali vsegenomski pristop, pri katerem smo z mikromrežami analizirali in primerjali profile izražanja (ekspresije) genov v primarnih humanih OB pri OP in ne-OP bolnikih. Takrat smo bili med prvimi, ki so uporabili ekspresijske mikromreže (torej nivo RNA) za iskanje novih, z OP povezanih genov. Do tedaj je bilo sicer objavljenih nekaj vsegenomskih študij, ki pa so bile usmerjene predvsem na analize variacij v DNA molekuli (SNP, mutacije). Menili smo, da je izražanje genov boljši pokazatelj dejanskega dogajanja v celicah, saj pokaže »aktivne« gene v OP oz. ne-OP osteoblastih. Ob tem pa smo bili zagotovo prva skupina, ki je to vsegenomsko izražanje opravila na HUMANIH osteoblastih izoliranih iz kostnega tkiva bolnikov. Vse ostale raziskave z ekspresijskimi mikromrežami (po našem vedenju 4) so bile opravljene na kosteh podgan oz. mišk.

Po izolaciji OB iz 8 vzorcev trabekularnega kostnega tkiva smo iz njih izolirali RNA ter analizirali OB RNA na mikromrežah. Vsako mrežo smo hibridizirali z RNA iz OP tkiva in RNA iz ne-OP tkiva, ki sta bili označeni z različnima barviloma. Iz vsake mikromreže smo dobili seznam genov, katerih izražanje je povečano ali zmanjšano, rezultate pa smo analizirali s specializiranimi računalniškimi programi. Tako VSEGENOMSKI pristop kot analiza HUMANIH celic sta dala po našem mnenju najbolj relevanten IZBOR osteoblastnih genov, povezanih z osteoporozo. Rezultati so objavljeni v članku **Trošt Z et al. Bone 2010; 46(1):72-80**, ki je v 3 letih dosegel 15 citatov.

Rezultat tega dela študije je bil seznam 50 genov, pri katerih smo opazili razlike v izražanju med primarnimi OB iz ne-OP in OP humanega kostnega tkiva ter tako dobili seznam potencialnih z OP povezanih genov. Geni, pri katerih smo opazili razlike v izražanju, so bili naslednji: PRPF19, COL10A1, ADRA2A, TSPAN8, PTN, RIPK3, NDUFA4L2, NGEF, SLC7A11, CCND2, NUSAP1, RGS16, CCNA2, TYMS, CSTA, CXCL2, RTN4RL1, BUB1, FAM83D, CCNB2,

PSG11, KIFC1, LMNB1, HMMR, DTL, TOP2A, MLF1IP, CDC2, KIF20A, PBK, UBE2C, NCAPG, CEP55, ASPM, ANLN, RRM2, KIAA0101, APOBEC3D, AURKB, CENPM, BUB1B, GINS2, CENPA, CDCA8, COL15A1, DLG7, OIP5, SHCBP1, CDC45L, FAM64A in GTSE1.

Rezultat 2. Izdelava postopka za izolacijo osteoblastov iz kosti – priprava primarne kulture humanih osteoblastov

Priprava primarne kulture humanih OB iz kostnega tkiva z metodo spontanega izraščanja je bila posebej zahtevna in zamudna, saj smo jo razvili sami. Osteoblaste smo izolirali iz kostnega tkiva, ki smo jih odvzeli bolnikom pri artroplastiki kolka. Celotno tkivo bi bilo za analizo z mikromrežami manj primerno, saj poleg OB vsebuje tudi številne druge celice (npr. osteoklaste), v katerih se seveda izražajo popolnoma drugi geni. Izolacija primarnih OB iz tkiv bolnikov je bila zato nujna za pridobitev res izjemno kakovostnih rezultatov. Razvit postopek izolacije in gojenja primarnih humanih osteoblastov je bil eden od glavnih delov **doktorske naloge MR, sofinanciranega s strani ARRS, Zorana Trošta.**

Rezultat 3. Vključitev metode mikroCT kot trenutno najboljšega fenotipskega parametra za oceno kostnega tkiva

Kvaliteta genotip-fenotip asociacijskih študij je odvisna od kvalitete genotipa in fenotipa. Za kakovosten izbor genov smo poskrbeli s prej opisanimi pristopi. Dober fenotip pri raziskavah kostnih bolezni pa pomeni dobra ocena STRUKTURE kostnega. Najboljša metoda za to oceno je v tem trenutku računalniška tomografija, ki pa se uporablja samo v raziskovalne namene. V klinični praksi je še zmeraj vodilni parameter gostota mineralov v kosteh (MKG), ki korelira s količino kostne mase in tako samo posredno kaže na poroznost tkiva. Veseli smo bili, da smo lahko v sodelovanju z The Molecular Medicine Centre Univerze v Edinburghu (dr. Omar Albagha) naše vzorce analizirali tudi z mikroročunalniško tomografijo (μ CT) ter tako dobili vpogled v prostorsko zgradbo trabekul v kostnem tkivu in tako dejansko ocenili kvaliteto kostnine. Na ta način smo za naše vzorce kosti pridobili trenutno najboljši fenotip, ki je na voljo, kar daje našemu pristopu posebno težo.

Rezultat 4. Potrditev 15 kandidatnih genov iz vsegenomske analize za nadaljnje analize

Ker vsegenomska analiza izražanja genov na mikromrežah le polkvantitativno oceni izražanje genov in po podatkih iz literature daje lahko 50 % lažnih rezultatov, smo se odločili za kvantitativne meritve izražanja vseh »top« 50 genov z metodo kvantitativnega PCR v realnem času. Izmerili smo izražanje 44 najbolj obetavnih kandidatnih genov v skupini 54 bolnikov, katerim smo med artroplastiko kolka odvzeli približno 2 cm³ kostnega tkiva. S kvantitativnim PCR smo pri 15 genih potrdili značilne razlike v izražanju med OP in ne-OP kostnim tkivom.

Rezultat 5. Končni izbor genov za vrednotenje njihovega kliničnega pomena

Končni izbor genov je vključeval še nekatere gene, ki samo jih dodali na osnovi izmerjenih genskih ekspresij v kostnem tkivu oziroma v HOS celicah in ki so se na nivoju RNA pokazali kot zelo pomembni za razvoj OP. Ker so tudi nekateri literaturni podatki pokazale na pomen oksidativnega stresa pri razvoju OP, smo se odločili, da bomo dodatno izvedli študije vpliva oksidativnih pogojev na izražanje genov za antioksidantne encime na humani OB celični liniji (HOS). Z merjenjem izražanja genov za antioksidantne encime smo pokazali, da imajo geni *TXNRDI*, *GSR*, *AOXI* in *MTIG* pomembno vlogo pri odzivu celic HOS na oksidativni stres in zato predstavljajo pomembne kandidate za nadaljnje proučevanje. Rezultate prvega dela študije smo objavili v odmevnem članku v eni najpomembnejših revij na področju kosti Bone (**Trošt Z et al. Bone 2010; 46(1):72-80**).

Ob tem smo se odločili, da bomo dodatno analizirali izražanje 9 genov, ki so vključeni v uravnavanje adipogeneze in osteoblastogeneze. Pokazali smo, da sta na nivoju izražanja oba procesa uravnotežena, vendar manj aktivna v OP kot pri osteoartrozi (**Dragojevič J et al. Arch Med Res 2011;42(4):392-7**). Poleg tega smo analizirali tudi 17 genov za vnetne citokine, ki vplivajo tudi na kostno razgradnjo. V tej študiji je bila prvič določeno različno izražanje genov za večjo skupino vnetnih citokinov v humanem kostnem tkivu (**Zupan J et al. J Biomed Sci 2012; 19(1): 1-10**). Poleg tega je naša raziskovalka gostovala v laboratoriju Univerze v Edinburghu (UK) in opravila imunohistokemijske in mikroCT analize vseh naših 300 kostnih vzorcev. Na ta način smo kvaliteto fenotipskih lastnosti vzorcev v naših študijah zvišali na najvišji nivo, ki je trenutno na razpolago na področju humane kostne biologije in nam bo v prihodnje omogočal izredno kakovostne rezultate.

Za klinično vrednotenje smo izbrali naslednje gene, ki bi lahko bili potencialno povezani z razvojem OP:

1. IL-1 α (citokini kot pomemben sistem iz analize mikromrež),
2. PTN in ADRA2A (dva od najvišje rangiranih genov iz analize mikromrež),
3. geni, povezani z oksidativnim stresom, kot so GSR, GSTM3, GSTM1, GSTT1 in GSTP1, CAT, SOD1 in SOD2 (in vitro testi na HOS celicah in analiza mikromrež),
4. PPARG (analiza mikromrež, literaturi in analiza izražanja),
5. geni signalne poti Wnt (analiza mikromrež in literaturni podatki) ter
6. geni sistema RANKL/RANK/OPG, in VDR (literaturni podatki).

Rezultat 6. Identifikacija klinično pomembnih genov za razvoj osteoporoze

V drugem delu projekta smo najprej za 15 genov razvili postopke za genotipizacijo 732 zbranih vzorcev DNA na izbrane SNP ter s statističnimi analizami opredelili povezanost preučevanih SNP s kliničnimi parametri. V tej fazi smo uspešno ovrednotili klinični pomen in potencialno klinično uporabnost SNP v genu IL-1 α , kar potrjuje vlogo vnetja v patogenezi OP (**Zupan J et al. Clin Chem Lab Med 2012; 50(8):1379-85**). Na osnovi predhodnih rezultatov iz mikromrež smo izbrali tudi gen za pleiotropin (PTN), katerega pomen v kostni biologiji je bil do sedaj slabo raziskan, sedaj pa smo potrdili tudi njegov klinični pomen (**Mencej-Bedrač S et al. Mol Genet Metab 2011; 103(1):76-80**). Gen za ADRA2A je pokazal na možnost vpletenosti adrenergičnega sistema v uravnavanje kostne mase tudi preko tega receptorja, zato smo analizirali in dokazali tudi njegov klinični pomen (**Prunk M, Pristovšek N. Univerzitetna Prešernova nagrada študentom 2012, UL**). Zaradi morebitnega izjemnega pomena tega gena v razvoju OP, smo gen vključili tudi v nadaljnje funkcijske študije. Naša raziskava in tudi nekatere druge povezujejo razvoj OP tudi z zmanjšano antioksidativno kapaciteto organizma in s povečanim oksidativnim stresom. V okviru projekta smo zato preučevali klinični pomen SNP v pomembnih antioksidativnih encimih (GSR, GSTM3, GSTM1, GSTT1 in GSTP1, CAT, SOD1 in SOD2) ter ga v nekaterih primerih tudi dokazali (GSTM1, GSTT1, GSR, GSTP1, GSTM3, SOD1) (**Jurković Mlakar S et al. Dis Markers 2010; 29(2):71-80; Jurković Mlakar S et al. Dis Markers 2011; 31(5):279-87; Jurković Mlakar S et al. Menopause 2012; 19(3):368-76; Jurković Mlakar S et al. Maturitas 2012; 71(2):180-7**). V literaturi je na voljo vedno več podatkov o nasprotni povezanosti procesov osteoblastogeneze in adipogeneze, zato smo preučevali tudi gen *PPARG*, ki je stičišče med kostnim in maščobnim tkivom, ter pokazali povezanost s tveganjem za OP zlom kolka (**Dragojevič J et al. Clin Biochem 2011; 44(13): 1085-9**). Poleg tega smo zaradi svojega izjemnega pomena v kostni biologiji, kar smo pokazali tudi v naši študiji, preučevali tudi gene signalne poti Wnt (**Mencej-Bedrač S et al. Calcif Tissue Int 2009; 85(6):501-6**) in sistema RANKL/RANK/OPG ter pokazali, da ima tudi velik klinični pomen in uporabnost (**Mencej-Bedrač S et al. Mol Endocrinol 2009; 42(3):239-47; Mencej-Bedrač S et al. Maturitas 2011; 69(3):263-7**).

Rezultat 7. Dokaz funkcijske vloge ADRA2 in RANKL pri razvoju osteoporoze

V zadnjem delu projekta smo izvedli izjemno zahtevne raziskave, s katerimi smo želeli oceniti funkcijo genov oz. genskih sprememb. V času trajanja projekta smo uspeli izvesti funkcijsko analizo dveh genov: ADRA2A in gena za RANKL. Gen ADRA2A smo izbrali, ker je bil med top 50 geni rangiran zelo visoko in ker je predstavljal »presenečenje« med sicer kostnimi geni. Gen za RANKL smo izbrali predvsem na osnovi njegovega znanega in mnogokrat potrjenega ključnega pomena v kostni biologiji ter na podlagi naših podatkov o njegovem kliničnem pomenu. Funkcijske študije smo izvedli s pomočjo molekularnega kloniranja, pri čemer smo promotorsko/3'-UTR regijo, klonirali pred/za poročevalski gen za luciferazo (*luc*). Hkrati smo v promotorska zaporedja vnesli še dodatne mutacije na mesta, za katera želimo potrditi njihovo funkcijsko vlogo pri vezavi transkripcijskih faktorjev in izražanju proučevanih genov. Rezultati tega dela so pripravljene za objavo. Pridobljene plazmide bomo lahko v prihodnje uporabili kot orodje za proučevanje vpliva epigenetskih sprememb na izražanje genov. Na ta način smo pripravili izredno kvalitetno izhodišče za nov projekt ARRS.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Načrte za delo v prvem letu projekta smo izpolnili, saj smo pripravili seznam genov, ki smo jih

klinično preizkušali v nadaljevanju projekta. V prvem letu smo tako opravili analize z mikromrežami in pripravili vse za zbiranja kostnih vzorcev za kvantitativne meritve RNA in zbiranja krvnih vzorcev za analize DNA. Plan dela smo v 1. letu v veliki meri izpolnili, razen začetka zbiranja vzorcev tkiva bolnikov. V tem letu smo tudi začeli z naborom bolnikov za analizo DNA, pri katerih smo merili MKG in biokemijske kazalce kostne premene. **V prvem letu smo objavili 2 članka v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva, imeli tri vabljenega predavanja in predstavili naše delo s 5 posterji na konferencah doma in v tujini.**

V drugem letu projekta smo začeli z zbiranjem kostnih vzorcev za analize RNA in jih zbrali 76 (od načrtovanih 70). Od tega smo žal morali zaradi neustrezne starosti ali spola preiskovancev 22 vzorcev izključiti iz analize. Iz preostalih 54 vzorcev smo izolirali RNA, izvedli meritve izražanja 67 genov (od načrtovanih 40-50 genov). Analize smo izvajali v trojniku in z dvema referenčnima genomu ter umeritveno krivuljo. Po biostatistični analizi smo izbrali 18 genov za nadaljnje klinično vrednotenje. Ker so se pri analizi profilov izražanja na mikromrežah kot pomembni izkazali antioksidantni encimi, smo dodatno izvedli tudi in vitro študijo vpliva oksidativnega stresa na osteoblaste. Čeprav to ni bilo načrtovano, smo ocenili te teste kot nujno potrebne za dokončno potrditev vpletenosti genov za oksidativni stres v razvoj osteoporoze. Ocenjujemo, da smo planirano delo presegli za približno 30%. **V tem letu smo objavili 3 članke v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva in predstavili naše delo s 4 posterji na konferencah doma in v tujini.**

V tretjem letu projekta smo klinično ovrednotili 33 SNP (od načrtovanih 10-15) v 18 kandidatnih genih, ki bi lahko bili povezani z razvojem OP. Razvili smo metode za genotipizacijo teh SNP ter določili genotipe pri vseh 732 preiskovancih (načrtovano 1000-1200). Izbrali smo dva gena s 4 SNP za zahtevne funkcijske analize od načrtovanih 1-2 SNP. Poleg tega pa smo pripravili pomembna molekularna orodja, ki bodo v nadaljevanju služila za razširitev funkcijskih študij na področje vpliva miRNA na delovanje genov, ki so vpleteni v razvoj OP. Čeprav smo zbrali manj bolnikov, kot je bilo načrtovano, ocenjujemo da smo plan ne le dosegli, ampak presegli, saj smo 732 bolnikov genotipizirali namesto na 10-15 SNP, kar na 33 SNP in s tem presegli število analiz za 61%. V tem letu je naša raziskovalka gostovala v laboratoriju Univerze v Edinburghu (UK) in opravila imunohistokemijske in mikroCT analize vseh naših 300 kostnih vzorcev. Na ta način smo kvaliteto fenotipskih lastnosti vzorcev v naših študijah zvišali na najvišji mogoč nivo, ki je trenutno na razpolago na področju humane kostne biologije. **V zadnjem letu do danes smo objavili 13 člankov v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva, imeli 7 vabljenih predavanj in predstavili naše delo z 10 posterji na konferencah doma in v tujini.**

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine²

V projektu v 1. in 2. letu ni bilo vsebinskih odstopanj od prijavljene vsebine projekta. Na osnovi rezultatov biostatistične analize mikromrež, ki so pokazali na pomen oksidativnega stresa pri razvoju OP, smo se odločili, da bomo dodatno izvedli študije vpliva oksidativnih pogojev na izražanje 5 genov za antioksidantne encime na humani OB celični liniji (HOS). Pripravili smo in vitro model in HOS celice izpostavili različnim koncentracijam vodikovega peroksida ter merili izražanje genov za antioksidantne encime. Dodatno smo se odločili, da zaradi dokazov iz naših profilov izražanja iz analize mikromrež analiziramo izražanje nekaterih genov, za katere tudi nekateri literaturni podatki kažejo na povezanost z OP. Gre za gene, ki so vpleteni v uravnavanje adipogeneze (5 genov) in osteoblastogeneze (4 gene) ter 17 genov za različne vnetne citokine, ki vplivajo tudi na stimulacijo ali inhibicijo osteoklastov in s tem na kostno resorpcijo. Pomembne dvig kakovosti naših rezultatov smo dosegli z dodatno fenotipsko oceno kostnega tkiva, in sicer z imunohistokemijskimi in mikroCT analizami. Tega nismo načrtovali, a se je na naše zadovoljstvo ta možnost pokazala tekom trajanja projekta. Te analize smo izvedli za vseh naših humanih vzorcev kostnega tkiva pri 300 bolnikih z OP ali osteoartrozo.

Naša projektna skupina je tekom projekta postala prepoznavna v širšem mednarodnem okolju, tako da so nas povabili k sodelovanju v izjemno velikem mednarodnem konzorciju GENOMOS (projekt sofinanciran v EU 7.FP), v katerem smo raziskovalci iz vsega sveta sodelovali pri vsegenomskih študijah povezanosti SNP z osteoporozo.

Sestava raziskovalne skupine se je tekom projekta spreminjala predvsem zaradi prehajanja raziskovalcev iz statusa mladega raziskovalca (MR) na mesta raziskovalcev na projektu. Tako sta Darja Bitenc Logar in Simona Mencej Bedrač po doktoratu l. 2008 delo nadaljevali v okviru projekta (2009 oz. 2010). Simona Mencej Bedrač se je nato zaposlila na Fakulteti za farmacijo

kot asistentka, Darja Bitenc Logar pa je konec l. 2010 skupino zapustila. Zoran Trošt je l. 2009 v projektu sodeloval kot MR, v naslednjem letu pa zapustil raziskovalno skupino. Peter Vrtačnik je po diplomi do pridobitve statusa MR sodeloval kot tehnični sodelavec (2010), v letih 2011 in 2012 pa kot MR. Delo bo sedaj nadaljeval tudi v okviru novega projekta ARRS, kjer bomo naše ugotovitve iz tega projekta nadalje preučevali tudi iz vidika epigenetike. Od l. 2010 je v projektu sodelovala doktorandka Janja Zupan, ki je v okviru te tematike l. 2012 tudi doktorirala. Po koncu statusa MR je svoje delo v letih 2011 in 2012 nadaljevala tudi Simona Jurković Mlakar. Za izvedbo dela analiz smo v l. 2011 v projekt vključili Roberta Roškarja. V projektu so v celotnem obdobju razpisa iz Ortopedske bolnišnice Valdoltra sodelovali Rihard Trebše, Simon Kovač in Nataša Faganeli, iz Splošne bolnišnice Celje pa Radko Komadina.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	3286641
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	Ocena vpliva interakcije med geni in spolom na mineralno kostno gostoto
		Vir: COBISS.SI
	SLO	Ocena vpliva interakcije med geni in spolom na mineralno kostno gostoto
	ANG	Assessment of gene-by-sex interaction effect on bone mineral density
	Opis	<p>OZADJE: Spolni dimorfizem so do sedaj pogosto opažali pri različnih kostnih fenotipih, vključno z mineralno kostno gostoto (MKG). Do sedaj ni bilo znano, v kolikšni meri lahko geni pojasnijo te razlike med spoloma. Da bi identificirali genske variante z različnim vplivom pri različnem spolu, smo vsegenomsko analizirali avtosomne interakcije med geni in spolom, izvedli analizo izražanja kvantitativnih lokusov (eQTL) ter bioinformatično analizo mrež. METODE: Izvedli smo avtosomno vsegenomsko metaanalizo interakcije med geni in spolom za področji MKG ledvenih vretenc (LS) in vratu stegenice (FN) pri 25.353 posameznikih iz 8 študij. V drugi stopnji smo 12 najbolj obetavnih polimorfizmov enega nukleotida (SNP; $p < 1 \times 10^{-5}$) pri dodatnih 24.763 posameznikih. Interakcije med geni in spolom ter specifične s spolom povezane učinke smo preučevali pri teh 12 SNP.</p> <p>REZULTATI: Našli smo 1 novo interakcijo z vsegenomsko signifikanco pri MKG-LS na lokusu Chr3p26.1-p25.1, v bližini gena GRM7 (učinek pri moških = 0.02 in $p < 3.0 \times 10^{-5}$; učinek pri ženskah = -0.007 in $p < 3.3 \times 10^{-2}$), ter 11 'suggestive' lokusov, ki so bili povezani z MKG-FN ali MKG-LS v delu študije, kjer smo odkrivali nove SNP. Vendar pa pri skupni analizi rezultatov iz študije odkrivanja novih SNP in replikacijski študiji niso dosegli vsegenomske signifikance ($p < 5 \times 10^{-8}$) za nobeno interakcijo med geni in spolom. ZAKLJUČKI: Kljub velikemu skupnemu trudu nismo v tem presejanju avtosomnih kazalcev našli dokazov za obstoj vsegensmsko signifikantne interakcije med geni in spolom, ki bi vplivale na variabilnost MKG. Če ti kazalci obstajajo, imajo najverjetneje interakcije med geni in spolom majhen vpliv na MKG, kar ustreza vplivu, ki je manjši od 0,08 % variabilnosti v lastnosti na SNP.</p> <p>BACKGROUND: Sexual dimorphism in various bone phenotypes, including bone mineral density (BMD), is widely observed; however the extent to which genes explain these sex differences is unclear. To identify variants with different effects by sex, we examined gene-by-sex autosomal interactions genome-wide, and performed eQTL analysis and bioinformatics network analysis. METHODS: We conducted an autosomal genome-wide meta-analysis of gene-by-sex interaction on lumbar spine (LS-) and femoral neck (FN-) BMD, in 25,353 individuals from eight cohorts. In a second stage, we followed up the 12 top SNPs ($P < 1 \times 10^{-5}$) in an additional set of 24,763 individuals. Gene-by-sex interaction and sex-specific effects were examined in these 12 SNPs. RESULTS: We detected one novel genome-wide significant interaction associated with LS-BMD at the Chr3p26.1-p25.1 locus, near the GRM7 gene (male effect=0.02 & p-value=3.0X10(-5) ; female effect=-0.007 & p-value=3.3X10(-2)) and eleven suggestive loci associated with either FN-or LS-BMD in discovery cohorts. However, there</p>
	ANG	BACKGROUND: Sexual dimorphism in various bone phenotypes, including bone mineral density (BMD), is widely observed; however the extent to which genes explain these sex differences is unclear. To identify variants with different effects by sex, we examined gene-by-sex autosomal interactions genome-wide, and performed eQTL analysis and bioinformatics network analysis. METHODS: We conducted an autosomal genome-wide meta-analysis of gene-by-sex interaction on lumbar spine (LS-) and femoral neck (FN-) BMD, in 25,353 individuals from eight cohorts. In a second stage, we followed up the 12 top SNPs ($P < 1 \times 10^{-5}$) in an additional set of 24,763 individuals. Gene-by-sex interaction and sex-specific effects were examined in these 12 SNPs. RESULTS: We detected one novel genome-wide significant interaction associated with LS-BMD at the Chr3p26.1-p25.1 locus, near the GRM7 gene (male effect=0.02 & p-value=3.0X10(-5) ; female effect=-0.007 & p-value=3.3X10(-2)) and eleven suggestive loci associated with either FN-or LS-BMD in discovery cohorts. However, there

		was no evidence for genome-wide significant ($P < 5 \times 10^{-8}$) gene-by-sex interaction in the joint analysis of discovery and replication cohorts. CONCLUSION: Despite the large collaborative effort, no genome-wide significant evidence for gene-by-sex interaction was found influencing BMD variation in this screen of autosomal markers. If they exist, gene-by-sex interactions for BMD probably have weak effects, accounting for less than 0.08% of the variation in these traits per implicated SNP.
	Objavljeno v	Mary Ann Liebert, Inc.; Journal of bone and mineral research; 2012; Vol. 27, issue 10; str. 2051-2064; Impact Factor: 6.373; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.294; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Liu Ching-Ti, Estrada Karol, Yerges-Armstrong L., Amin Najaf, Evangelou Evangelous, Li Guo, Mencej Bedrač Simona, Marc Janja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	2678385 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Identifikacija z osteoporozo povezanih genov z mikromrežami v primarnih kulturah humanih osteoblastov <i>ANG</i> A microarray based identification of osteoporosis-related genes in primary culture of human osteoblasts
	Opis	<i>SLO</i> Genetski dejavniki, ki vplivajo na patogenezo osteoporoze, so v veliki meri še neznani. Da bi odkrili nove gene, vpletene v patogenezo osteoporoze, smo uporabili vsegenomsko analizo genskega izražanja. V ta namen smo pripravili primarne kulture osteoblastov, izoliranih iz osteoporoznega in neosteoporoznega humanega kostnega tkiva. Našli smo 1.606 genov z razlikami v izražanju, kar kaže na povečano potrebo po sintezi proteinov in zmanjšano hitrost proliferacije osteoblastov iz osteoporoznega tkiva v primerjavi osteoblasti iz neosteoporoznega tkiva. Najprej smo 4 gene, ki so bili rangirani najvišje na osnovi podatkov iz mikromrež in njihove potencialne vloge v kostni premeni, preučili še v vzorcih kostnega tkiva 55 bolnikov. Izražanje PTN in COL15A1 je bilo v osteoporoznem kostnem tkivu manjše (6,2 in 3,4-kratno zmanjšanje, oba $p < 0,05$), medtem ko je bilo izražanje IBSP in CXCL2 povečano (5,7-krat, $p < 0,05$ in 2,1-krat, $p > 0,05$). Nadaljnje biostatistične analize podatkov iz mikromrež s programom GSEA (gene set enrichment analysis) nakazujejo, da bi lahko imel oksidativni stres pomembno vlogo v patogenezi osteoporoze. Nato smo v in vitro testu humane osteosarkomske celice tretirali z vodikovim peroksidom. Po 72 h tretiranja z 500 μM vodikovim peroksidom se je povečalo izražanje istih genov, vpletenih v odziv na oksidativni stres, kot pri mikromrežah: MT1G (metalotionein 1G, 22,1-kratno povečanje, $p < 0,05$), TXNRD1 (tiredoksinreduktaza 1, 3,7-kratno, $p < 0,05$), AOX1 (aldehidoksidaza 1, 24,5-kratno, $p < 0,05$) in GSR (glutation reduktaza, 4,7-kratno, $p < 0,05$). Naši rezultati predstavljajo nov seznam genov in presnovnih poti, ki bi lahko bili povezani s patogenezo osteoporoze. PTN, CXCL2, COL15A1, IBSP, AOX1, MT1G, GSR in TXNRD1 so kandidatni geni za nadaljnje študije, s katerimi bi ocenili genetsko nagnjenost k osteoporozi. Poleg tega so lahko razlike v sintezi proteinov, hitrosti celične proliferacije in odgovoru na oksidativni stres prav tako lahko vpletene v patogenezo osteoporoze. <i>ANG</i> Genetic factors influencing the pathogenesis of osteoporosis are still largely unknown. We employed genome-wide gene expression approach in order to discover novel genes involved in the pathogenesis of osteoporosis. To this end, primary cultures of osteoblasts isolated from osteoporotic and non-osteoporotic human bone tissue samples were prepared. One thousand six hundred six genes were found to be differentially expressed, indicating increased demand for protein synthesis and decreased cell proliferation rate in osteoblasts from osteoporotic tissue as compared to osteoblasts from non-osteoporotic tissue. At first, top four genes, based on the microarray data and potential role in bone metabolism, were further studied in bone

		<p>tissue samples of 55 patients. PTN and COL15A1 were both downregulated in osteoporotic bone tissue (6.2- and 3.4-fold, respectively, both $p < 0.05$), while IBSP and CXCL2 were both upregulated (5.7-fold, $p < 0.05$, and 2.1-fold, $p > 0.05$). Further biostatistical analysis of the microarray data by gene set enrichment analysis suggested oxidative stress may have an important part in the pathogenesis of osteoporosis. Thus, secondly, we tested it by an in vitro assay on human osteosarcoma cell line cells treated with hydrogen peroxide. After 72 h of treatment with 500 μM hydrogen peroxide, the upregulation of the same genes involved in the response to oxidative stress as on the microarrays was observed: MT1G (metallothionein 1G, 22.1-fold, $p < 0.05$), TXNRD1 (thioredoxin reductase 1, 3.7-fold, $p < 0.05$), AOX1 (aldehyde oxidase 1, 24.5-fold, $p < 0.05$) and GSR (glutathione reductase, 4.7-fold, $p < 0.05$). Our results present a novel list of genes and metabolic pathways that may be associated with the pathogenesis of osteoporosis. PTN, CXCL2, COL15A1, IBSP, AOX1, MT1G, GSR and TXNRD1 are candidate genes for further studies in the assessment of the genetic susceptibility to osteoporosis. In addition, differences in protein synthesis, cell proliferation rate and response to oxidative stress may also be involved in the pathogenesis of osteoporosis.</p>
	Objavljeno v	Pergamon Press;Elsevier Science; Bone; 2010; Vol. 46, no. 1; str. 72-80; Impact Factor: 4.601;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.469; A': 1; WoS: IA; Avtorji / Authors: Trošt Zoran, Trebše Rihard, Preželj Janez, Komadina Radko, Bitenc Logar Darja, Marc Janja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3233137 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> V vsegenomski meta analizi identificiranih 56 lokusov, povezanih z mineralno kostno gostoto, in 14 lokusov, povezanih s tveganjem za zlom</p> <p><i>ANG</i> Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Mineralna kostna gostota (MKG) je najbolj široko uporabljan napovednik tveganja za zlom. Izvedli smo do sedaj največjo meta analizo podatkov MKG ledvene hrbtenice in vratu stegenice, v katero smo vključili 17 vsegenomskih študij povezanosti in 32.961 posameznikov evropskega in vzhodnoazijskega izvora. V replikacijski študiji smo pri 50.933 neodvisnih preiskovancih testirali najpomembnejše, z MKG povezane dejavnike, povezanost s tveganjem za nizkoenergijski zlom pa pri 31.016 posameznikih s predhodnimi zlomi (primeri) in 102.444 kontrolnih preiskovancih. Identificirali smo 56 lokusov (32 novih), ki so pokazali povezanost z MKG z vsegenomsko značilnostjo ($P < 5 \times 10^{-8}$). Več teh dejavnikov spada v sistem RANK/RANKL/OPG, diferenciacijo mezenhimskih matičnih celic, endohondralno osifikacijo in signalno pot Wnt. Vendar pa smo odkrili tudi lokuse, na katerih ležijo geni, za katere do sedaj ni znana vloga v biologiji kosti. Štirinajst z MKG povezanih lokusov je povezanih tudi s tveganjem za zlom ($P < 5 \times 10^{-4}$, Bonferronijeva korekcija), pri čemer je bila pri šestih $P < 5 \times 10^{-8}$, vključno z 18p11.21 (FAM210A), 7q21.3 (SLC25A13), 11q13.2 (LRP5), 4q22.1 (MEPE), 2p16.2 (SPTBN1) in 10q21.1 (DKK1). Ta odkritja so osvetlila genetsko ozadje in patofiziološke mehanizme, povezane z razlikami v MKG in dovzetnostjo za zlome.</p> <p>Bone mineral density (BMD) is the most widely used predictor of fracture risk. We performed the largest meta-analysis to date on lumbar spine and femoral neck BMD, including 17 genome-wide association studies and 32,961 individuals of European and east Asian ancestry. We tested the top BMD-associated markers for replication in 50,933 independent subjects and for association with risk of low-trauma fracture in 31,016 individuals with a history of fracture (cases) and 102,444 controls. We identified 56 loci (32 new) associated with BMD at genome-wide significance ($P < 5 \times 10^{-8}$).</p>

		10Ž8). Several of these factors cluster within the RANK-RANKL-OPG, mesenchymal stem cell differentiation, endochondral ossification and Wnt signaling pathways. However, we also discovered loci that were localized to genes not known to have a role in bone biology. Fourteen BMD-associated loci were also associated with fracture risk ($P < 5 \times 10^{-8}$, Bonferroni corrected), of which six reached $P < 5 \times 10^{-8}$, including at 18p11.21 (FAM210A), 7q21.3 (SLC25A13), 11q13.2 (LRP5), 4q22.1 (MEPE), 2p16.2 (SPTBN1) and 10q21.1 (DKK1). These findings shed light on the genetic architecture and pathophysiological mechanisms underlying BMD variation and fracture susceptibility.
	Objavljeno v	Nature Pub. Co.; Nature genetics; 2012; Vol. 44, no. 5; str. 491-501; Impact Factor: 35.532; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.627; A": 1; A': 1; WoS: KM; Avtorji / Authors: Estrada Karol, Marc Janja, Preželj Janez, Mencej Bedrač Simona
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	3207537 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Razmerje med osteoklastogenimi in antiosteoklastogenimi provnetnimi citokini je različno v človeškem osteoporoznem in osteoartralnem kostnem tkivu</p> <p>ANG The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues</p>
	Opis	<p>SLO Ozadje: Proinflamatorni citokini imajo osteoklastogeno ali antiosteoklastogeno delovanje. Na osteoklaste vplivajo neposredno ali preko sistema receptorja za aktivacijo jedrnega dejavnika κB (RANK), RANK liganda (RANKL) in osteoprotegerina (OPG). Nedavni dokazi kažejo, da ima vnetje lahko vlogo pri osteoporozi (OP) in osteoartritisu (OA). V naši študiji smo tako preučevali razlike med obema skupinama: 1) v izražanju osteoklastogenih in antiosteoklastogenih citokinov, 2) v korelaciji med preučevanimi citokini in mineralno kostno gostoto (MKG) in koncentracijami kazalcev kostne premene (KKP), 3) v korelaciji med izražanjem the citokinov in osteoklastno specifičnimi geni in geni sistema RANK/RANKL/OPG.</p> <p>Metode: Humani vzorci kostnega tkiva 54 bolnikov podobne starosti in spola z OP ali OA smo zbrali pri artroplastiki kolka. S kvantitativnim PCR v realnem času smo izmerili izražanje 25 genov, ki kodirajo proinflamatorne citokine, njihove receptorje, osteoklastno specifične gene in gene RANK/RANKL/OPG. MKG smo izmerili na področju kolka, vratu stegenine in ledvenih vretenc, KKP pa v vzorcih krvi. Za primerjavo OP in OA smo uporabili Studentov t-test ali Mann-Whitneyjev U test, korelacije med izražanjem genov, MKG in KKP pa smo določili z uporabo neparametrične korelacije.</p> <p>Rezultati: Rezultati kažejo, da je pri OP večje izražanje interleukina (IL)-6 in IL-1α, pri OA pa interferona (IFN)-γ ($p < 0,0005$). Pri OA smo opazili negativno korelacijo med MKG kolka in tumorje nekrotizirajočim dejavnikom-α (TNF-α), pri OP pa pri RANKL/RANK ($p < 0.05$). Značilne korelacije s KKP smo pokazali pri IL-1α in IFN-γ pri OP ($\rho = 0.608$ in -0.634) ter za TNF-α, IL-6 in transformirajoči rastni faktor-β1 (TGF-β1) pri OA ($\rho = 0.591$, -0.521 in 0.636). Rezultati so pokazali OP specifične negativne (IFN-γ z ITGB3, IFN-β1 z CTSK, tartrat rezistentna kislina fosfataza (TRAP), CALCR, RANK, RANKL, IL-1α z CTSK, OPG, IL-17A z CALCR) in pozitivne korelacije (TGF-β1 z CTSK, TRAP, RANK), ter OA specifične negativne (IL-1α z z osteoklasti povezanim imunoglobulinom podobnim receptorjem (OSCAR), TNF-α z RANK, RANKL, OPG) in pozitivne (IL-6 z RANK, RANKL, OPG) korelacije.</p> <p>Zaključki: Naši rezultati kažejo, da je v humanem kostnem tkivu pri OP in OA razlika v razmerju med osteoklastogenimi in antiosteoklastogenimi</p>

		proinflatornimi citokini, kar lahko predstavlja pomembne dejavnike pri opredeljevanju OP in OA kostnih fenotipov.
	ANG	<p>BACKGROUND: Pro-inflammatory cytokines possess osteoclastogenic or anti-osteoclastogenic activities. They influence osteoclasts directly or via the receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK), RANK ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) system. Recent evidence suggests that inflammation may play a role in osteoporosis (OP) and osteoarthritis (OA). We aimed therefore to determine whether there is a difference between both groups: first, in the expression of the osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic cytokines, second, in correlation of these cytokines with bone mineral density(BMD) and levels of bone turnover markers (BTM) and third, in correlation between the expression of these cytokines and osteoclast specific genes and RANK/RANKL/OPG genes. METHODS: Human bone samples from 54 age and sex matched patients with OP or OA were collected during hip arthroplasty surgery. The expression of 25 genes encoding pro-inflammatory cytokines, their receptors, osteoclast specific genes and RANK/RANKL/OPG genes was measured using quantitative real-time PCR. Total hip, femoral neck and lumbar spine BMD and BTM in blood samples were measured. The comparison between OP and OA was assessed using Student's t-test or Mann-Whitney U test and correlations between gene expression, BMD and BTM were determined using nonparametric correlation. RESULTS: The results demonstrated a higher expression of interleukin (IL)-6 and IL-1alpha in OP, and interferon (IFN)-gamma in OA ($p < 0.0005$). Negative correlations of total hip BMD with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in OA and with RANKL/RANK in OP were found ($p < 0.05$). Significant correlations with BTM were shown for IL-1alpha and IFN-gamma in OP ($\rho = 0.608$ and 0.634) and for TNF-alpha, IL-6 and transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) in OA ($\rho = 0.591$, -0.521 and 0.636). Results showed OP specific negative correlations (IFN-gamma with ITGB3, IFN-beta1 with CTSK, tartrate resistant acid phosphatase (TRAP), CALCR, RANK, RANKL, IL-1alpha with CTSK, OPG, IL-17A with CALCR) and positive (TGF-beta1 with CTSK, TRAP, RANK), and OA specific negative (IL-1alpha with osteoclast associated immunoglobulin-like receptor (OSCAR), TNF-alpha with RANK, RANKL, OPG) and positive (IL-6 with RANK, RANKL, OPG) correlations. CONCLUSIONS: Our results demonstrate that the relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human OP and OA bone and could present an important factor for characteristics of OP and OA bone phenotypes.</p>
	Objavljeno v	S. Karger; Journal of biomedical science; 2012; Vol. 19, no. 1; str. 1-10; Avtorji / Authors: Zupan Janja, Komadina Radko, Marc Janja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	3156593 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Genske variante v antioksidantnih encimih GSR, SOD1, SOD2 in CAT v povezavi z mineralno kostno gostoto pri pomenopavznih ženskah: genetska študija povezanosti</p> <p>ANG Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis</p>
		Cilj: Oksidativni stres prispeva k zmanjšanju kostne tvorbe in povečanju kostne razgradnje. Pokazali so tudi, da imajo antioksidantni encimi nizko zaščitno delovanje pri ženskah z osteoporozo. Cilj študije je bila tako raziskati povezanosti izbranih polimorfizmov v genih za glutation S-reduktazo (GSR), superoksid dismutazo (SOD1 in SOD2), in katalazo (CAT), posamezno ali v kombinaciji, z mineralno kostno gostoto (MKG) na področjih vratu stegenice (fn), ledvenih vretenc (ls) in kolka (th) pri slovenskih pomenopavznih ženskah.

Opis	SLO	<p>Metode: Polimorfizme v genih CAT, GSR, SOD1 in SOD2 smo analizirali pri 468 pomenopavznih ženskah z metodo polimorfizmov dolžin restriksijskih fragmentov in fluorescentno 5'-eksonukleazno genotipizacijo. MKG_fn, MKG_Is in MKG_th smo izmerili z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo. Rezultate smo analizirali z univariatno statistično analizo in dvostransko analizo variance za interakcije.</p> <p>Rezultati: Značilno povezanost smo pri pomenopavznih ženskah našli med MKG_th (P = 0.027) in polimorfizmom 423-287G>A GSRI, ki se nahaja na 3. intronu. Ženske, ki so imele vsaj 1 G alel so imele značilno večjo MKG_fn (P = 0.044), MKG_th (P = 0.009) in MKG_Is (P = 0.043) kot homozigotke za AA. Zanimivo je, da je bila kombinacija 423-287G>A_GSR*1154-393T>A_GSR pri pomenopavznih ženskah značilno povezana z MKG_fn (P = 0.013) in MKG_th (P = 0.002).</p> <p>Zaključki: Rezultati naše študije so prvič pokazali, da je so polimorfizmi v genu za antioksidantni encim GSR značilno povezani z MKG, kar nakazuje, da bi lahko A alel polimorfizma 423-287G>A GSR prispeval k nižjim MKG vrednostim pri pomenopavznih ženskah.</p>
	ANG	<p>Objective: Oxidative stress participates in decreasing bone formation and stimulating bone resorption. Furthermore, antioxidant enzymes have been observed to have low protective activity in women with osteoporosis. The aim of the present study was to examine any association of selected gene polymorphisms of the glutathione S-reductase (GSR), superoxide dismutase (SOD1 and SOD2), and catalase (CAT) genes, alone or in combination, with the bone mineral density (BMD) values of femoral neck (fn), lumbar spine (ls), and total hip (th) in Slovenian postmenopausal women. Methods: The gene polymorphisms of CAT, GSR, SOD1, and SOD2 genes in 468 postmenopausal women were analyzed using restriction fragment length polymorphism and a fluorescent 5'-exonuclease genotyping method. BMD_fn, BMD_ls, and BMD_th were measured using dual-energy x-ray absorptiometry. Moreover, univariate statistic analysis and two-way analysis of variance for interaction testing were performed. Results: A significant association of BMD_th values (P = 0.027) was found in genotype subgroups of 423-287G>A GSR polymorphism located in the third intron among postmenopausal women. Furthermore, women with at least one G allele showed significantly higher levels of BMD_fn (P = 0.044), BMD_th (P = 0.009), and BMD_ls (P = 0.043) than those that are AA homozygotes. Interestingly, the 423-287G>A_GSR*1154-393T>A_GSR combination was significantly associated with BMD_fn (P = 0.013) and BMD_th (P = 0.002) in postmenopausal women. Conclusions: The results of our study demonstrate for the first time that antioxidant enzyme GSR gene polymorphisms are significantly associated with BMD, suggesting that the A allele of 423-287G>A GSR polymorphism could contribute to decreased BMD values in postmenopausal women.</p>
	Objavljeno v	Raven Press; Menopause; 2011; Vol. , no.; str.; Impact Factor: 3.758; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.838; A': 1; WoS: SD; Avtorji / Authors: Jurković Mlakar Simona, Osredkar Joško, Preželj Janez, Marc Janja
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	1536105
	Vir:	COBISS.SI
	Naslov	SLO Priporočila za zdravljenje zloma kolka v Sloveniji
		ANG Recommendations for hip fracture treatment in Slovenia

	Opis	SLO	Društvo travmatologov Slovenije, Slovensko osteološko društvo in Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Slovenskega zdravniškega društva so pripravili priporočila za zdravljenje zloma kolka pri starostnikih v Sloveniji. Priporočila so strukturirana glede na akutno kirurško zdravljenje, na hkratno zdravljenje osnovne bolezni - osteoporoze in na kontinuirano medicinsko rehabilitacijo starostnikov z akutnim zlomom kolka od sprejema v bolnišnico do zaključka medicinske rehabilitacije. Priporočila je potrdil Republiški strokovni kolegij za kirurgijo pri Ministrstvu za zdravje RS v juniju in septembru 2011.
		ANG	Professional societies for traumatology, osteology and physiatrics have written the recommendations for management of acute hip fracture in the elderly in Slovenia, which include acute surgical treatment, medical rehabilitation and secondary prevention with treatment of osteoporosis. The recommendations were adopted by the Board for Surgery at the Ministry of Health of the Republic of Slovenia in June and September 2011.
	Šifra	F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
	Objavljeno v	[Slovensko zdravniško društvo]; Zdravniški vestnik; 2012; Letn. 81, št. 3; str. 183-192; Impact Factor: 0.155; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.53; WoS: PY; Avtorji / Authors: Komadina Radko, Senekovič Vladimir, Dolenc Igor, Andoljšek Matej, Grabljevec Klemen, Veninšek Gregor, Preželj Janez, Kocjan Tomaž	
	Tipologija	1.04	Strokovni članek
2.	COBISS ID	2693233	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Proučevanje transkriptoma osteoblastov pri osteoporozi
		ANG	Analysis of osteoblast transcriptome in osteoporosis
	Opis	SLO	V sklopu projekta smo skrbeli za razvoj mladih kadrov, bodočih znanstvenikov. Na vsebini projekta so zaključili delo in doktorirali 4 doktorji znanosti od tega trije MR (Trošt Z, Jurković Mlakar S, Dragojevič J, Zupan J), 15 diplomantov in 2 magistra. Mladi raziskovalec Zoran Trošt je v svojem doktorskem delu, ki ga je zaključil v letu 2009, opravil ključni del prvega sklopa projekta. Z analizo profilov izražanja z mikromrežami v humanem kostnem tkivu je v svoje delo vključil sodoben eksperimentalni pristop in rezultate tudi objavil v ugledni tuji reviji Bone. Tekom doktorskega študija je razvil sposobnosti samostojnega odkrivanja in reševanja znanstvenih vprašanj ter se razvil v dobrega znanstvenika, ki bo v prihodnje prispeval h razvoju in napredku predvsem na področju zdravja.
		ANG	In the project, we took care also for the development of young researchers and future scientists. In the field of the project, 4 PhD thesis were defended by Zoran Toršt, Simona Jurković Mlakar, Jana Dragojevič (all of them were young researches) and Janja Zupan. Additionally, 15 Diploma and 2 Masters thesis were defended. Young researcher Zoran Trošt, who defended his PhD thesis in 2009, performed a key part of the 1. WP of the project. By microarray analysis of gene expression profiles in human bone tissue, he applied a modern experimental approach and published the results in an highly ranked international journal Bone. During his postgraduate study, he developed the ability to identify and solve various scientific problems and became a good expert, who will contribute to the development and progress, especially in the field of health sciences.
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
Objavljeno v	[Z. Trošt]; 2009; 115 str.; Avtorji / Authors: Trošt Zoran		
Tipologija	2.08	Doktorska disertacija	
3.	COBISS ID	1826580	Vir: vpis v poročilo
		Vodja projekta prof. Marc Janja je članica uredniških odborov 3	

Naslov	SLO	mednarodnih revij s faktorjem vpliva (Clinical chemistry and laboratory medicine, Biochemica Medica in Acta Pharmaceutica) pa tudi drugih revij (Drug metabolism and drug interactions in Farmaceutski vestnik)
	ANG	Project leader prof. Marc Janja is a member of editorial boards of 3 international journals with impact factor (Clinical chemistry and laboratory medicine, Biochemica Medica in Acta Pharmaceutica) as well as 2 other journals (Drug metabolism and drug interactions in Farmaceutski vestnik)
Opis	SLO	Revija Clinical chemistry and laboratory medicine je znanstvena revija, ki objavlja prispevke iz področja laboratorijske diagnostike v zdravstvu. Vsebuje večinoma članke, ki opisujejo rezultate identifikacije novih diagnostičnih kazalcev ali pa evaluacijo starih kazalcev. Revija je pomembna za diseminacijo in prenos rezultatov v stroko predvsem v evropskem prostoru (tudi v Sloveniji), saj jo izdajata svetovno (IFCC) in evropsko (EFCC) združenje strokovnjakov za klinično kemijo.
	ANG	Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM) is a scientific journal that publishes articles on all aspects of laboratory medicine. The topics presented are mostly the results of the identification of new diagnostic markers or evaluation of the already known markers. As CCLM is published by International (IFCC) and European (EFCC) Federation of Clinical Chemistry, the journal is important for the dissemination and translation of the findings to the professionals specially in the European area (including Slovenia).
Šifra	C.04 Uredništvo mednarodne revije	
Objavljeno v	Clinical chemistry and laboratory medicine. Berlin; New York: Walter de Gruyter. ISSN 1434-6621.	
Tipologija	1.19 Recenzija, prikaz knjige, kritika	
4. COBISS ID	13777881	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Desetletje gibal 2000-2010 pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije
	ANG	Bone and Joint Decade 2000-2010 under the wings of World Health Organization
Opis	SLO	Zaradi večanja deleža prebivalstva nad 65 let v razvijajočem svetu in naraščajočega bremena bolezni, poškodb in okvar gibal je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) organizirala desetletni projekt Bone and Joint Decade (BJD), ki se bo nadaljeval do leta 2020. Kot nacionalni koordinator za Slovenijo skrbi prof. dr. Radko Komadina za usklajeno delovanje na področju bolezni, poškodb in okvar hrbtenice, zlomov zaradi osteoporoze, osteoartritisa in splošnega travmatizma. V okviru projekta deluje Nacionalna ekspertna skupina z zastopniki travmatološke, ortopedske, endokrinološke, fiziatrične, revmatološke, ginekološke, splošno medicinske stroke, javnega zdravstva, vsi skupaj pod okriljem pisarne SZO za Slovenijo. Zaradi doseženih uspehov je prof. dr. Radka Komadino SZO nagradila z nazivom Ambasador SZO za področje bolezni, poškodb in okvar gibal.
	ANG	In the developed countries, the percentage of population, over 65 years of age, is increasing. Consequently, the burden of diseases and locomotive injuries is also increasing. Therefore, the World Health Organization (WHO) established a 10-year project Bone and Joint Decade (BJD), now continuing till the year 2020. As a national coordinator for Slovenia, prof. dr. Radko Komadina takes care for the coordination of activities in the field of spinal diseases, injuries and disorders, osteoporotic fractures, osteoarthritis and general trauma. In the frame of the project, a national expert group was established and the experts of traumatology, orthopaedics, endocrinology, physiatry, reumatology, gynecology, general practice, public health work together under the wings of WHO for Slovenia. Due to our

		accomplishments, the WHO awarded prof. dr. Radko Komadina with the title WHO Ambassador in the field of the diseases, injuries and disorders of the locomotive system.
Šifra	D.03	Članstvo v tujih/mednarodnih odborih/komitejih
Objavljeno v	[Slovensko zdravniško društvo]; Zdravniški vestnik; 2002; Letn. 70, št. 9; str. 493495; Impact Factor: 0.147; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.552; WoS: PY; Avtorji / Authors: Komadina Radko, Rok-Simon, Mateja	
Tipologija	1.21	Polemika, diskusijski prispevek
5.	COBISS ID	2669425 Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	DNA mikromreže v raziskavah bolezni kosti in hrustanca
	ANG	DNA microarrays in the studies of bone and cartilage diseases
Opis	SLO	Na domači konferenci smo naše rezultate predstavili na vabljenih predavanjih. Slušatelji na konferenci so bili domači vodilni zdravniki iz klinične prakse, ki bodo v prihodnosti uporabniki novih genetičnih diagnostičnih pristopov pri ocenjevanju dedne nagnjenosti k osteoporozi. Vsa tri predavanja so bila pomembna tako iz vidika razširjanja znanj iz področja genetike osteoporoze kot tudi zaradi možnosti prenosa znanstvenih rezultatov v klinično prakso z namenom učinkovitejše diagnostike nagnjenosti k osteoporozi.
	ANG	On this national meeting, our results were presented in invited lectures. The audience at the meeting consisted of leading medical doctors from clinical practice, who will in the future benefit from new diagnostic approaches for the evaluation of genetic background of osteoporosis. All three lectures were important from the view of dissemination of our results into clinical practice and offer a possibility to translate our scientific results into clinical practice to ensure a more efficient diagnostics of the genetic factors of osteoporosis.
Šifra	F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije
Objavljeno v	Univerzitetni klinični center; Novosti v osteologiji; 2009; Str. 135139; Avtorji / Authors: Trošt Zoran, Preželj Janez, Marc Janja	
Tipologija	1.07	Objavljeni strokovni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

1. Naša projektna skupina je tekom projekta postala prepoznavna v širšem mednarodnem okolju, tako da so nas povabili k sodelovanju v izjemno velikem mednarodnem konzorciju GENOMOS, ki je del GEFOS projekta sofinanciran v EU (FP7-HEALTH- F2-2008-201865-GEFOS). To je bil do sedaj največji projekt o genetskih dejavnikih pri osteoporozi. Kot sodelujoči v tem konzorciju smo tudi soavtorji več del, med drugim tudi člankov v dveh prestižnih revijah Nature Genetics (IF=35,5) in Journal of Bone and Mineral Research (IF= 6,4). Temu sodelovanju pripisujemo tudi nova vabila, ki so sledila t.j. vključitev v GWA raziskavo pri vretenčnih zlomih, ki jo vodi prof. Stuart Ralston iz Univerze v Edinburgu ter v projekt Identification of rare SNPs associated with osteoporosis, ki go vodi dr. Karol Estrada iz Bostona, ZDA.
2. V času obiskov na Edimburški univerzi so se naši raziskovalci izurili in tehnologijo prenesli v Slovenijo (v naš laboratorij). Gre za pomembno microCT analizo kostnega tkiva, ki v Sloveniji še ni mogoča in je pravzaprav najboljši način za oceno poroznosti tkiva.
3. V času projekta smo pripravili tudi dobre podlage za nadaljnje delo na področju kostne biologije, saj smo sočasno s pripravo in izvedbo funkcijskih študij pripravili genske konstrukte, ki jih nameravamo v prihodnje uporabiti kot orodje za proučevanje vpliva epigenetskih sprememb na izražanje genov, kot je metilacija, ter za proučevanje vpliva miRNA na stabilnost mRNA in s tem količino proteina. Delo na tem zelo zanimivem in izredno aktualnem področju bomo lahko nadaljevali, saj smo uspešno pridobili projekt, v katerem bomo preučevali tudi epigenetsko ozadje OP.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Z objavljenimi 18 znanstvenimi članki smo z našimi rezultati nedvomno prispevali k napredku znanosti na področju genetike osteoporoze.

1. Nov pristop – boljši rezultati. V naši raziskavi smo prvi uporabili ekspresijske vsegenomske analize na primarnih humanih osteoblastih, ki bodo v primerjavi z rezultati na laboratorijskih živali bistveno bliže odkritju odgovornih genov za osteoporozo. Zanesljivost teh rezultatov povečuje še potrditev na 54 vzorcih humanega kostnega tkiva ter uporaba mikroCT analize pri oceni kostne strukture. Izdelali smo postopek za težavno izolacijo humanih osteoblastov ter z racionalnim stopenjskim pristopom prišli do skupine 15 genov, ki so po našem mnenju resni kandidati za intenzivne raziskave. Na ta način smo drugim znanstvenikom nakazi možne smeri raziskovanja in s tem upamo pospešili odkritje osteoporoznih genov. Na dveh genih, ki smo jih ovrednotili s funkcijskimi študijami, bomo delo nadaljevali tudi sami.

2. Odkritje novih signalnih poti v kostni biologiji. Z našim pristopom nismo odkrili le genov temveč presnovne poti, ki so v kostni biologiji še relativno neznane in so lahko pomembne v presnovnih poteh kostnega tkiva (npr. ADRA2A, PTN). Ta znanja pa so osnova za nova tarčna zdravila, ki so učinkovitejša in z manj neželenimi učinki.

3. Usmerjanje nadaljnjih raziskav – hitreje do cilja. Na osnovi identifikacije pomembnih z osteoporozo povezanih SNP smo zožili raziskovalno delo na le tiste gene, ki imajo najverjetneje pomembno vlogo v biologiji osteoblastov, kar je časovno in stroškovno bolj učinkovit pristop ter predstavlja pomemben prispevek na področju znanosti.

4. V izbranih genih smo poiskali potencialno klinično pomembne SNP ter nakazali nove genetične in biokemijske kazalce kostne preнове, ki jih bomo v prihodnosti lahko uporabljali za prognozo, diagnozo in spremljanje zdravljenja osteoporoze.

5. Na osnovi naših dognanj bi lahko pripravili tudi prve diagnostične mikromreže za diagnostiko osteoporoze. Na teh diagnostičnih mikromrežah bi lahko analizirali le najpomembnejše z osteoporozo povezane gene, kar bi nam omogočilo tudi ciljan pristop k odkrivanju posameznikov z visokim tveganjem za razvoj osteoporoze ter omogočile večjo dostopnost in nižjo ceno tovrstnih analiz.

ANG

With 18 published scientific papers we have definitely contributed to the progress of science in the field of genetics of osteoporosis.

1. New approach - better results. In our research we have used for the first time whole-genome expression analysis in human primary osteoblasts. Compared to the results from the animal studies, we are much closer to the discovery of osteoporosis-related genes. The reliability of the results is increased by further confirmed in 54 human bone tissue samples and the use of microCT analysis for bone structure assessment. We have developed a procedure for a very difficult isolation of human osteoblasts and by a rational, step-wise approach identified 15 genes, that were serious candidates for intensive research. In this way, we have opened new ways for research to other scientists and, hopefully, speed up the discovery of osteoporosis-related genes. On 2 genes, evaluated in functional studies, we will continue the work by ourselves.

2. The discovery of new signaling pathways in bone biology. Using this approach, we have not only discovered genes, but also metabolic pathways that have been relatively unknown and could be important in bone tissue metabolism (exp. ADRA2A, PTN). These new findings could also represent therapeutic targets for medicines, that are more efficient and have less undesirable effects.

3. Direction of further research - faster to our goals. On the basis of the identification of osteoporosis-related genes, we have narrowed down our research only to the genes with potential role in osteoblast biology. This is definitely a highly time and cost effective approach and represents an important contribution to this field of science.

4. Afterwards, we have also evaluated the clinical importance of SNPs and pointed out new genetic and biochemical bone turnover markers that could be used for the prognosis, diagnosis and treatment follow-up in osteoporosis in the future.

5. On the basis of these results, first diagnostic microarray for the diagnosis of osteoporosis

could be prepared. On these diagnostic microarrays, only the most important osteoporosis-related genes could be analyzed to find individuals with high risk for osteoporosis. Therefore, the analysis would be easily available and much cheaper.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

1. Možnosti za razvoj visokotehnoloških izdelkov v SLO. V okviru projekta smo našli in klinično potrdili številne gene, ki so povezani z razvojem in napredovanje osteoporoze. Na osnovi teh rezultatov bi lahko pripravili prve diagnostične mikromreže za diagnostiko osteoporoze. Na teh diagnostičnih mikromrežah bi lahko analizirali le najpomembnejše z osteoporozo povezane gene (namesto 35.000 genov pri vsegenomskih mikromrežah bi analizirali le 50 - 100 pomembnih genov). Diagnostične mikromreže bodo v prihodnosti prav gotovo omogočile ciljan pristop k odkrivanju posameznikov z visokim tveganjem za razvoj osteoporoze ter omogočile večjo dostopnost in nižjo ceno tovrstnih analiz. Razvoj diagnostične mikromreže za osteoporozo bi omogočil tudi njeno patentiranje. Za morebitne razvite diagnostične mikromreže za rutinsko laboratorijsko uporabo bi lahko v sodelovanju s katerim od slovenskih visokotehnoloških podjetij vzpostavili njihovo proizvodnjo ter tako prispevali k gospodarskemu razvoju slovenske družbe.

2. Zniževanje stroškov socialne oskrbe starostnikov v SLO. Zaradi boljših življenjskih razmer, dobre zdravstvene oskrbe in skrbi za lastno zdravje se življenjska doba prebivalstva v razvitem svetu in tudi v Sloveniji podaljšuje, kar vodi do večje pogostnosti kroničnih, s starostjo povezanih bolezni, kot je osteoporozo. Zdravstveno, socialno in ekonomsko breme tovrstnih obolenj je že veliko in bo še naraščalo, zato je preprečevanje teh bolezni na osnovi zgodnje molekularne (genetike) diagnostika zelo pomembno. Diagnostične mikromreže bodo v bližnji prihodnosti omogočile enostavno in hitro zgodnje odkrivanje in zdravljenje oseb s povečanim tveganjem za tovrstne kronične bolezni, kar lahko pomaga pri preprečevanju bolezni in uvajanju zgodnje preventive. V tem smislu je zelo obetavno preučevanje genetske dovzetnosti za razvoj bolezni, pri katerem pa so izjemno pomembni podatki o genetskem ozadju v vsaki posamezni populaciji. V naši študiji smo pridobili veliko podatkov o genih, ki so v naši slovenski populaciji povezani z razvojem osteoporoze, in jih bomo v prihodnje lahko uporabili za tudi pri zgodnjem odkrivanju in zdravljenju osteoporoze.

3. Varnejše zdravljenje. Pomembne SNP, ki smo jih identificirali v naši študiji, bomo lahko ovrednotili tudi v smislu njihovega vpliva na učinkovitost in varnost že obstoječih zdravil za zdravljenje osteoporoze. Na osnovi teh farmakogenetskih podatkov bi lahko pri predpisovanju zdravil posameznim bolnikom uporabili individualni pristop pri izbiri najprimernejšega zdravila (učinkovitost in varnost). Boljša učinkovitost in manj neželenih učinkov pri bolnikih vodita do boljšega farmakoekonomskega profila teh zdravil in pomembno zmanjšujeta izdatke za zdravila in zdravljenje neželenih učinkov. Na ta način bodo rezultati naše raziskave pomembno prispevali k boljši kakovosti življenja ter učinkovitejšemu in bolj stroškovno upravičenemu zdravljenju prebivalcev Slovenije.

4. Prepoznavnost Slovenije v mednarodnem raziskovalnem prostoru. Tekom projekta smo izdatno poskrbeli tudi za prepoznavnost Slovenije in slovenskega raziskovalnega dela v svetovni znanstveni javnosti, saj smo sodelovali s številnimi raziskovalnimi skupinami v tujini predvsem v okviru projekta GENOMOS.

5. Dvig kvalitete raziskovalnega dela v SLO. Poleg tega s prenosom in uporabo izredno naprednih sodobnih raziskovalnih metodologij izboljšali naše znanje in pripravili dobro podlago za kakovostno delo na področju dodiplomskega in podiplomskega izobraževanja, saj postajamo vse bolj kompetentni strokovnjaki na svojem področju.

6. Dvig kakovosti visokega šolstva. Na vsebini projekta so zaključili delo in doktorirali 4 doktorji znanosti od tega trije MR, 15 diplomantov in 2 magistra na študijskih programih Farmacija ali Laboratorijksa biomedicina. Tako diplome kot tudi magistrske in doktorske naloge izkazujejo veliko kakovost, ki je brez tega odobrenega projekta nebi mogli zagotavljati.

ANG

1. The possibility for the development of high-technology products in Slovenia. In the project, we have identified and clinically evaluated several genes, associated with the development and progress of osteoporosis. On these basis, a first diagnostic microarray for the diagnosis of osteoporosis could be prepared. On this microarray, only the most important osteoporosis-related genes could be analyzed (instead of 35.000 on the whole-genome microarray, only 50-

100 important genes could be detected). In the future, diagnostic microarrays will enable a targeted approach to the identification of potentially osteoporotic individuals, and make these analyses easily available and much cheaper. The development of diagnostic microarray for osteoporosis will also enable the application for a patent. Additionally, a routine diagnostic microarray could be developed and produced in cooperation with a Slovenian high-tech company, contributing to the economic development of our society.

2. The reduction of costs in social services of the elderly in Slovenia. Better conditions of life and medical care leads to increased life expectancy worldwide and in Slovenia. Therefore, the incidence of chronic, age-related diseases, such as osteoporosis is increasing. Health, social and economic burdens of such disorders are already heavy and are expected to increase. Early identification of the diseases with molecular genetics tools would be of utmost importance. In the near future, diagnostic microarrays will enable easy and early identification and treatment of subjects at risk for this kind of chronic diseases, helping to prevention and early treatment. Therefore, genetic susceptibility research is very promising, as it also provides data on genetic background for a certain population. In our study, a huge data set was established on genes, that are associated with the development of osteoporosis in Slovenian population. These data will be used also for early diagnosis and treatment of osteoporosis in Slovenian population.

3. Safer treatment. Furthermore, important SNPs, identified in our study, could be tested for their influence on the efficacy and safety of the existing osteoporosis drug therapy. On the basis of this pharmacogenetic data, an individual approach could be applied and the most appropriate (efficient and safe) medicine prescribed to each patient. Better efficacy and less undesirable effects in patients would lead to the improvement in pharmacoeconomic profile of these drugs and substantially reduce the outcomes for the medicines and treatment of undesirable effects. Apart from preventing, early identification and treatment would have an enormous impact on two aspects of our life: better quality of life and lower economic burden in Slovenia.

4. Recognition of Slovenia in the international research. By collaborating with research groups abroad, we contribute to the recognition of Slovenia and its research work among the scientists world-wide. During our project, we have also extensively collaborated with research groups abroad, especially in the GENOMOS consortium.

5. Improvement of research work quality in Slovenia. Additionally, the use of recent and highly advanced research methodologies improves our knowledge and participates also to a better work in the field of under- and postgraduate education, as we become more competent in our field of research.

6. Improvement of the quality of higher education. In the field of the project, 4 PhD students defended their thesis (3 young researchers), 15 students defended their Diplomas and 2 their Master thesis in study programmes of Pharmacy and Laboratory Medicine. Diplomas as well as master and PhD thesis show high quality. Tako diplome kot tudi magistrske in doktorske naloge izkazujejo veliko kakovost, that could not be provided without this project.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					

G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.07.04.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

	Sofinancer			
1.	Naziv			
	Naslov			
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra		
		1.		
		2.		
		3.		
		4.		
		5.		
	Komentar			
	Ocena			

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Naša projektna skupina je postala prepoznavna v širšem mednarodnem okolju, tako da so nas povabili k sodelovanju v izjemno velikem mednarodnem konzorciju GEFOS/GENOMOS (projekt sofinanciran v EU 7.FP), v katerem smo raziskovalci iz vsega sveta sodelovali pri vsegenomskih študijah povezanosti SNP z osteoporozo. Ker je že dolgo znano, da je mineralna kostna gostota (MKG) različna pri moških in ženskah, smo v tej študiji analizirali 50.000 vzorcev in preučevali vpliv interakcij med geni in spolom na MKG. V študiji smo vsegenomsko analizirali avtosomne interakcije med geni in spolom ter v 1. fazi identificirali 12 najbolj obetavnih SNP (SNP; $p < 1 \times 10^{-5}$), od katerih je bila interakcija na lokusu Chr3p26.1-p25.1, v bližini gena GRM7 vsegenomsko signifikantna. Pri analizi celotnega seta vzorcev nismo dosegli vsegenomske signifikance ($p < 5 \times 10^{-8}$) za nobeno interakcijo med geni in spolom.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Naši raziskovalni skupini je bila zaupana organizacija 1. poletne šole Farmakogenomike in teranostike, ki je potekala v Ljubljani od 20. do 26. avgusta 2012, v sodelovanju z Evropskim združenjem za farmakogenomiko in teranostiko ESPT (European Society for Pharmacogenomics and Theranostic), Fakulteto za farmacijo, Univerze v Ljubljani, ter z Univerzo Lorraine, Nancy, Francija. Šole se je udeležilo 52 udeležencev in 25 predavateljev iz 21 različnih držav iz Evrope in Latinske Amerike. V programu poletne šole je bilo 26 predavanj in 4 delavnice. Tematika šole je obravnavala aktualna področja, kot sta farmakogenomika in teranostika, in je predstavljala lepo priložnost našim raziskovalcem za prenos znanj in izkušenj iz področja genetskih raziskav

na udeležence te šole.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
farmacijo

Janja Marc

ŽIG

Kraj in datum:

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/55

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000

znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00
09-52-3E-B3-B2-FB-60-D1-BD-6F-52-52-85-B6-5C-25-94-9C-80-1D

Vpliv interakcije med spolom in geni na mineralno kostno gostoto (JBMR 2012, 27: 2051-64)

ORIGINAL ARTICLE

JBMR

Assessment of Gene-by-Sex Interaction Effect on Bone Mineral Density

Ching-Ti Liu,* Karol Estrada,* Laura M Yerges-Armstrong, Najaf Amin, Evangelos Evangelou, Guo Li, Ryan L Minster, Melanie A Carless, Candace M Kammerer, Ling Oei, Yanhua Zhou, Nerea Alonso, Zoe Dailiana, Joel Eriksson, Natalia García-Giralt, Sylvie Giroux, Lise Bjerre Husted, Rita I Khusainova, Theodora Koromila, Annie WaiChee Kung, Joshua R Lewis, Laura Masi, Simona Mencej-Bedrac, Xavier Nogues, Millan S Patel, Janez Prezelj, J Brent Richards, Pak Chung Sham, Timothy Spector, Liesbeth Vandenput, Su-Mei Xiao, Hou-Feng Zheng, Kun Zhu, Susana Balcells, Maria Luisa Brandi, Morten Frost, David Goltzman, Jesús González-Macías, Magnus Karlsson, Elza K Khusnutdinova, Panagoula Kollia, Bente Lomholt Langdahl, Östen Ljunggren, Mattias Lorentzon, Janja Marc, Dan Mellström, Claes Ohlsson, José M Olmos, Stuart H Ralston, José A Riancho, François Rousseau, Roser Urreiziti, Wim Van Hul, María T Zarrabeitia, Martha Castano-Betancourt, Serkalem Demissie, Elin Grundberg, Lizbeth Herrera, Tony Kwan, Carolina Medina-Gómez, Tomi Pastinen, Gunnar Sigurdsson, Gudmar Thorleifsson, Joyce BJ vanMeurs, John Blangero, Albert Hofman, Yongmei Liu, Braxton D Mitchell, Jeffrey R O'Connell, Ben A Oostra, Jerome I Rotter, Kari Stefansson, Elizabeth A Streeten, Unnur Styrkarsdottir, Unnur Thorsteinsdottir, Frances A Tylavsky, Andre Uitterlinden, Jane A Cauley, Tamara B Harris, John PA Ioannidis, Bruce M Psaty, John A Robbins, M Carola Zillikens, Cornelia M vanDuijn, Richard L Prince, David Karasik,* Fernando Rivadeneira,* Douglas P Kiel,* L Adrienne Cupples,* and Yi-Hsiang Hsu*

- kot posledica uspešnega in plodnega sodelovanja naše raziskovalne skupine J3-2330 v konzorciju GEFOS/GENOMOS, ki deluje v okviru 7. FP, smo objavili članek v vodili reviji na področju kostne biologije
- v prvi fazi (25.000 preiskovancev) smo pokazali na pomen gena *GRM7*, česar pa pri analizi na 50.000 vzorcih kljub znanim razlikam v MKG med moškimi in ženskami nismo dokazali

1. ESPT poletna šola Farmakogenomike in teranostike



- farmakogenetika in teranostika kot pomembni področji, ki vstopata v ospredje tudi pri preučevanju osteoporoze
- vodja in člani raziskovalnega projekta J3-2330 smo aktivno sodelovali pri organizaciji poletne šole, saj je predstavljala lepo priložnost za prenos naših znanj in izkušenj iz področja genetskih raziskav na udeležence te šole.
- 52 udeležencev in 25 predavateljev iz 21 različnih držav iz Evrope in Latinske Amerike
- 26 predavanj in 4 delavnice z poudarkom na možnostih uvajanja farmakogenomike v klinično prakso