

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/184

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-9129
Naslov projekta	Molekularna epidemiologija bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in presejalno testiranje za zgodnje odkrivanje mezotelioma
Vodja projekta	11711 Vita Dolžan
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	3.150
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	01.2007 - 12.2009
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Sofinancerji¹

1.	Naziv	Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d.
	Naslov	Anhovo, Vojkova ulica 1 ,5210 Deskle
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

Raziskava je potekala v dveh tematskih sklopih. V prvem delu raziskave (A.) smo proučevali molekularno epidemiologijo bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, v drugem delu raziskave (B.) pa smo uvedli metodo serološkega določanja topnega mezotelinu sorodnega peptida (soluble mesothelin related protein – SMRP) za zgodnje odkrivanje napredovanja malignega mezotelioma in spremljanje uspešnosti zdravljenja te najbolj maligne bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu.

A.

Kratka vsebinska predstavitev:

Izpostavljenost azbestu je povezana z razvojem azbestoze, boleznimi plevre, kot so difuzne zadebelitve plevre in plevralni plaki, ter posameznimi vrstami raka, kot so pljučni rak, maligni mezoteliom plevre in peritoneja, rak bukalne sluznice, farinksa, larinksa, gastrointestinalnega trakta in ledvic. Bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu, so ene izmed najbolj proučevanih poklicnih boleznih in vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in pojavom azbestoze je jasno dokazana. Pred začetkom naše raziskave pa je bilo relativno malo znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko modificirajo posameznikovo dovzetnost za pojav azbestoze. Predhodne raziskave na celičnih sistemih in živalskih modelih so nakazovale, da so v patogenezo azbestnih boleznih vključene reaktivne kisikove in dušikove spojine, ki inducirajo vnetne kaskade. Študije na celičnih linijah so podpirale domnevo, da azbestna vlakna stimulirajo tvorbo reaktivnih kisikovih spojin, inducirajo pa tudi izražanje inducibilne NO sintaze (iNOS). V celicah so prisotni specifični encimski sistemi, ki odstranjujejo reaktivne kisikove in dušikove spojine. Med njimi so najpomembnejše superoksid dismutaze (SOD), kot npr. mangan-SOD (MnSOD) in ekstracelularna SOD (ECSOD), katalaza (CAT), glutation-S-transferaze GSTM1, GSTT1, GSTP1. Ker so številni metabolni geni, ki nosijo zapis za encime, ki so vpleteni v nastanek in detoksifikacijo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin ter njihovih produktov, polimorfni, med posamezniki lahko obstajajo razlike v sposobnosti detoksifikacije teh spojin.

Rezultati predhodnih raziskav o vplivu genetskih polimorfizmov GSTM1 in GSTT1 na pojav azbestoze pa so bili nasprotujoči. Nekatere študije so ugotovile povezavo med homozigotno delecijo GSTM1 in tveganjem za azbestozo, medtem ko druge študije te povezave niso potrdile. V dveh raziskavah niso ugotovili povečanega tveganja za azbestne bolezni pri osebah z delecijo GSTT1, vpliv polimorfizma GSTP1 na pojav azbestoze pa do začetka naše študije še ni bil proučevan. Edina predhodno objavljena študija ni pokazala povezave med polimorfizmom, ki vpliva na usmerjanje MnSOD v mitohondrije, in tveganjem za azbestozo pri finskih delavcih, izpostavljenih azbestu. Tudi vplivi promotorskega polimorfizma gena za katalazo in gena za iNOS na pojavnost azbestoze do začetka naše študije še niso bili proučevani. Problem večine dosedanjih študij je tudi bil, da so bili podatki o izpostavljenosti nepopolni in pomanjkljivi in da so vključevale premajhno število preiskovancev.

Predstavitev hipoteze:

Namen naše raziskave je bil z molekularno-epidemiološkim pristopom ugotoviti, ali polimorfizmi metabolnih genov MnSOD, ECSOD, katalaze, GSTM1, GSTT1, GSTP1 in/ali iNOS predstavljajo tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, izpostavljenih azbestu.

Prva hipoteza, ki smo jo preverili, je bila, da je tveganje za nastanek azbestoze večje pri tistih delavcih, izpostavljenih azbestu, ki imajo zaradi genetskega polimorfizma metabolnih genov zmanjšano sposobnost za detoksifikacijo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin in njihovih produktov. Preverili smo tudi hipotezo, da na tveganje za nastanek azbestoze poleg genetskih dejavnikov vplivajo tudi kazalci izpostavljenosti (kumulativna izpostavljenost, čas izpostavljenosti) in kajenje.

Za preverjanje te hipoteze smo primerjali pogostnost polimorfnih genov MnSOD, ECSOD, katalaze, GSTM1, GSTT1, GSTP1 in iNOS med izpostavljenimi delavci z azbestozo in tistimi izpostavljenimi delavci, ki niso zboleli za nobeno boleznijo, povezano z izpostavljenostjo azbestu. Ugotavljali smo tudi vzročno povezavo med azbestozo in posameznimi polimorfizmi genov MnSOD, ECSOD, katalaze, GSTM1, GSTT1, GSTP1 in iNOS; vzročno povezavo med azbestozo in kazalci izpostavljenosti in vzročno povezavo med azbestozo ter polimorfizmi metabolnih genov, kazalci izpostavljenosti, modifikatorji učinka in motečimi spremenljivkami.

Opis raziskovanja:

V prvem delu študije smo izvedli vgnezdeno raziskavo primerov s kontrolami. Vse preiskovance smo izbrali iz kohorte 2080 delavcev, ki so bili poklicno izpostavljeni

azbestu in obravnavani pri inerdisciplinarni skupini strokovnjakov za verifikacijo poklicnih boleznih zaradi izpostavljenosti azbestu na Kliničnem inštitutu za medicino dela, prometa in športa v Ljubljani (KIMPDS) v obdobju od 1. januarja 1998 do 31. decembra 2003. Iz te kohorte smo zbrali vseh 365 preiskovancev z ugotovljeno poklicno azbestozo in njim po spolu in starosti usklajene kontrole. Ker so nekateri preiskovanci pred začetkom raziskave umrli, zboleli za maligno boleznijo ali odklonili sodelovanje v raziskavi, je bilo v prvi del raziskave vključenih 262 primerov z azbestozo in 265 kontrol, ki niso imele nobene bolezni povezane z izpostavljenostjo azbestu. Za vse preiskovance smo pridobili podatke o času izpostavljenosti in kumulativni izpostavljenosti azbestu, ter podatke o kajenju. Vsem preiskovancem smo odvzeli vzorce krvi za izolacijo DNA za genetske analize. Za analizo delecije GSTM1 in GSTT1 smo uporabili tripleks reakcijo verižne polimerizacije (PCR), za analizo genotipov GSTP1 Ile105Val in Ala114Val, MnSOD Ala-9Val, ECSOD Arg213Gly in CAT -262C>T pa metode PCR v realnem času. Število ponovitev CCTTT v promotorju gena iNOS smo določili tako, da smo velikost s PCR pomnoženih fragmentov določili s kapilarno elektroforezo. Za oceno vzročne povezave med azbestozo, izpostavljenostjo azbestu, genotipi ter možnimi motečimi spremenljivkami oziroma modifikatorji učinka smo razmerje obetov in ustrezne 95 % intervale zaupanja najprej izračunani z univariatno logistično regresijo, ki ji je sledilo multivariatno modeliranje.

Ključne ugotovitve in učinki:

Najprej smo z molekularno-epidemiološkim pristopom proučevali polimorfizme genov za glutation S-transferaze (GST), ki so vključene v presnovo kancerogenov in popraviljanje peroksidnih poškodb, ki nastanejo na lipidih in na DNA zaradi delovanja reaktivnih kisikovih spojin ter njihovih produktov. S tripleks PCR smo na predhodno zbranih vzorcih DNA analizirali delecijo GSTM1 in GSTT1 in ugotovili, da ima delecija gena GSTT1 zaščitni vpliv na tveganje za nastanek azbestoze. Za določanje polimorfizmov GSTP1 smo vpeljali metodo PCR v realnem času. Ugotovili smo, da genotipi GSTP1, ki nosijo zapis za encim z visoko kapaciteto konjugacije, značilno povečajo tveganje za nastanek azbestoze. Ugotovitve tega dela študije smo objavili v dveh raziskovalnih člankih in jih predstavili na treh mednarodnih znanstvenih srečanjih.

V nadaljevanju študije smo proučevali polimorfne gene, ki nosijo zapis za specifične encimske sisteme za detoksifikacijo reaktivnih kisikovih spojin, kot so MnSOD, ECSOD ter katalaza. Za njihovo določanje smo vpeljali metode PCR v realnem času, jih validirali in analizirali zbrane vzorce. Ugotovili smo, da polimorfizem MnSOD značilno poveča tveganje za azbestozo, medtem, ko je vpliv polimorfizmov ECSOD in gena za katalazo neznačilen. Raziskava je pokazala tudi močno interakcijo med polimorfizmoma MnSOD Ala-9Val in CAT -262C>T. Tudi ta del raziskave smo objavili v dveh raziskovalnih člankih in rezultate predstavili na mednarodnih srečanjih.

Proučevali smo tudi polimorfizem v genu iNOS, in sicer ponovitev CCTTT v promotorski regiji, ki vpliva na transkripcijsko aktivnost gena. Rezultati raziskave, čeprav statistično neznačilni, nakazujejo, da je tudi genetski polimorfizem iNOS lahko pomemben pri razvoju azbestoze. Rezultati tega dela študije so pripravljeni za objavo v obliki članka, o njih pa smo že poročali na mednarodnih srečanjih.

Ključna ugotovitev naše raziskave je torej, da poleg izpostavljenosti azbestu na tveganje za nastanek azbestoze pomembno vplivajo tudi genetski dejavniki. Raziskava pa je pokazala tudi pomembne interakcije med samimi proučevanimi geni, pa tudi med geni in okoljskimi dejavniki. Pomembne interakcije smo zasledili med proučevanimi polimorfizmoma iNOS in CAT. Pomembne so tudi ugotovitve, da nični polimorfizem GSTM1 in polimorfizem iNOS modificirata povezavo med kajenjem in azbestozo. Tudi ta del rezultatov bomo poslali v objavo v obliki znanstvenega članka, vendar so potrebne še dodatne statistične analize, ki bodo razjasnile, ali genotipi MnSOD, ECSOD, CAT in iNOS na povezavo med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo delujejo kot moteči dejavniki ali pa kot modifikatorji učinka.

V naši raziskavi smo s proučevanjem večjega števila genov lahko identificirali genetske polimorfizme, ki povečajo tveganje za razvoj bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu. Nova znanstvena spoznanja, ki so rezultat naše raziskave, so pomembno doprinesla k poznavanju genetskih dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za azbestozo pri

delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Pomembna so tudi nova znanstvena spoznanja o medsebojni povezanosti genetskih in okoljskih dejavnikov pri razvoju te poklicne bolezni. To bo omogočilo prepoznavanje tistih oseb, izpostavljenih azbestu, ki so še posebej ogrožene za razvoj azbestnih bolezni, in izdelavo smernic za redno spremljanje teh bolnikov. Ti ukrepi bodo lahko pripomogli tudi k zgodnejšemu odkrivanju »azbestnih« bolezni, zlasti pljučnega raka in mezotelioma.

Rezultati prvega dela raziskave so zajeti v doktorskem delu članice raziskovalne skupine dr. Alenke Franko, ki ga je pripravila pod mentorstvom vodje raziskovalne skupine, prof. dr. Vite Dolžan. Doktorsko delo je bilo zaključeno decembra 2009, javni zagovor pa je bil 13. 4. 2010.

B.

Kratka vsebinska predstavitev:

V drugem delu raziskave smo uvedli metodo serološkega določanja topnega mezotelinu sorodnega peptida (soluble mesothelin related protein – SMRP) za zgodnje odkrivanje napredovanja malignega mezotelioma in spremljanje uspešnosti zdravljenja te bolezni. Maligni mezoteliom je zelo agresiven, neozdravljiv tumor seroznih votlin. Glavni vzročni dejavnik in karcinogen za pojav te bolezni je azbest. V Sloveniji smo od leta 1964 do leta 2002 po podatkih Registra raka na Onkološkem Inštitutu odkrili 365 primerov mezotelioma, ki so razporejeni v neposredni okolici virov onesnaženja z azbestom. Pojavljajo se v skupkih in sicer: v Soški dolini, Ljubljani z Domžalami, Mariboru in tudi na obali. Trend porasta incidence mezotelioma od leta 1994 do 2002 je bil eksponenten. Pričakovani porast naj bi se po izračunih ustalil šele leta 2020 oziroma do leta 2025, če upoštevamo, da je bila maksimalna poraba azbesta v Sloveniji sredi 80 let, prepovedana pa šele konec leta 1996. Analiza podatkov iz azbest-cementne industrije, kjer je bilo izpostavljeno azbestu največje število delavcev, je pokazala, da je bilo ob začetku naše študije preživetje ljudi z mezoteliomom v Sloveniji v povprečju 12 mesecev po postavitvi diagnoze. Ker se s klasičnimi diagnostičnimi metodami (rentgenska slika prsnega koša, računalniška tomografija, magnetna resonance, biopsija tumorja, citološka diagnostika itd.) maligni mezoteliom navadno ugotovi šele v zelo napredovani fazi bolezni, ko zdravljenje ni več učinkovito, se danes išče nove načine zgodnejšega odkrivanja te bolezni. Za potrditev diagnoze številnih vrst raka, kot tudi za spremljanje odgovora na zdravljenje, se pogosto uporabljajo različni serumski markerji. Mezotelin je 40kDa glikoprotein, za katerega se meni, da ima pomembno vlogo pri celični adheziji in verjetno tudi pri celično-celičnem prepoznavanju in signaliziranju. Dosedanje raziskave kažejo, da bi bil SMRP lahko uporaben marker za zgodnje odkrivanje mezotelioma, mi pa smo želeli preveriti tudi, ali določanje SMRP omogoča spremljanje napredovanja bolezni in učinkovitosti zdravljenja. Natančna in hitra diagnoza malignega mezotelioma je pomembna tudi iz terapevtskih razlogov.

Predstavitev hipoteze

V drugem delu naše raziskave smo preverjali hipotezo, da pri malignem mezoteliomu določanje SMRP v serumu omogoča zgodnje odkrivanje napredovanja bolezni in sledenje učinkovitosti zdravljenja.

Opis raziskovanja

Poleg delavcev, ki so bili ali so zaposleni v Salonitu Anhovo in so bili poklicno izpostavljeni azbestu, smo v raziskavo vključili tudi bolnike, ki so se v letih 2007 – 2009 zdravili zaradi malignega mezotelioma na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Uvedli smo ELIZA test (MezomarkTM) za serološko določanje SMRP v vzorcih serumov. Serološko mejno pozitivne preiskovance, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu, smo nadalje spremljali in jim kontrolirali serumski SMRP na šest mesecev, preiskovance s povišanimi vrednostmi SMRP pa smo napotili na nadaljnjo diagnostično obdelavo na Onkološki inštitut v Ljubljani. Bolnikom z malignim mezoteliomom smo SMRP določili pred začetkom zdravljenja, kot tudi med zdravljenjem. Pri bolnikih z malignim mezoteliomom smo z intervjujem preverjali, ali so bili poklicno ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Do konca leta 2009 smo skupno analizirali vzorce 800 preiskovancev iz

Anhovega in 78 bolnikov z malignim mezoteliomom.

Ključne ugotovitve in učinki:

Pomembna ugotovitev drugega dela naše študije je, da je metoda določanja SMRP v serumu zelo občutljiva. Najvišje vrednosti SMRP smo ugotovili pri tistih bolnikih z malignim mezoteliomom, ki so bili pred zdravljenjem ali v progresiji bolezni v primerjavi s tistimi, ki so bili v stagnaciji, parcialni ali kompletni remisiji bolezni. Naši rezultati torej kažejo, da je postopek določanja SMRP primeren predvsem za spremljanje učinkovitosti zdravljenja malignega mezotelioma in za zgodnje odkrivanje napredovanja bolezni. Prenos te metode v rutinsko klinično prakso bo tako lahko prispeval k učinkovitejšemu zdravljenju te najbolj agresivne rakave bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu. Naše rezultate bomo predstavili na mednarodnih srečanjih v letu 2010, v pripravi pa je tudi znanstveno raziskovalni članek.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Uspešno smo realizirali vse zastavljene raziskovalne cilje.

V prvem delu raziskave smo s proučevanjem večjega števila metabolnih genov lahko identificirali genetske polimorfizme, ki vplivajo na tveganje za razvoj bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu. Potrdili smo tudi, da na to tveganje poleg genetskih dejavnikov vplivajo kazalci izpostavljenosti (kumulativna izpostavljenost, čas izpostavljenosti) in kajenje. Nova znanstvena spoznanja, ki so rezultat naše raziskave, so pomembno doprinesla k poznavanju genetskih dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za azbestozo pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Pomembna so tudi nova znanstvena spoznanja o medsebojni povezanosti genetskih in okoljskih dejavnikov pri razvoju azbestoze. To bo omogočilo prepoznavanje tistih oseb, izpostavljenih azbestu, ki so še posebej ogrožene za razvoj azbestnih bolezni, in izdelavo smernic za redno spremljanje teh bolnikov. Ti ukrepi bodo lahko pripomogli tudi k zgodnejšemu odkrivanju »azbestnih« bolezni, zlasti pljučnega raka in mezotelioma.

V drugem delu študije smo uspešno vpeljali metodo za določanje SMRP v serumu in potrdili hipotezo, da je ta metoda primerna za zgodnje odkrivanje napredovanja bolezni in spremljanje učinkovitosti zdravljenja malignega mezotelioma.

K uspešni realizaciji zastavljenih ciljev je pripomoglo tudi uspešno sodelovanje s

sofinancerjem Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴



V programu ni prišlo do sprememb ali odstopanj od načrtovanega programa.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	SLO Vpliv genetskega polimorfizma GSTM1 in GSTT1 na nastanek azbestoze
		ANG The influence of genetic polymorphisms of GSTM1 in GSTT1 on the development of asbestosis
	Opis	SLO Z molekularno-epidemiološkim pristopom smo preverjali, ali delecija genov za glutation S-transferazi (GST) M1 in T1 predstavlja tveganje za nastanek azbestoze. Ugotovili smo, da ima delecija gena GSTT1 zaščitni vpliv na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu. V svetovnem merilu naša študija predstavlja dosedaj najobširnejšo tovrstno analizo, saj smo z njo zajeli kar 262 preiskovancev z azbestozo in 265 kontrol, izbranih iz kohorte 2080 delavcev, poklicno izpostavljenih azbestu.
		ANG Molecular-epidemiology approach was used to investigate the influence of the deletion polymorphism of glutathione-S-transferases (GST) M1 and T1 on the risk for the development of asbestosis. We reported on the protective

		ANG	effect of GSTT1 gene deletion on the risk for asbestosis. Our study included 262 patients with asbestosis and 265 matched controls that did not develop asbestos-related diseases. They were selected from a cohort of 2080 workers, occupationally exposed to asbestos and it is the largest analysis of this kind performed so far worldwide.
	Objavljeno v		FRANKO, Alenka, DODIČ-FIKFAK, Metoda, ARNERIČ, Niko, DOLŽAN, Vita. Glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and asbestosis. J Occup Environ Med, 2007, letn. 49, št. 6, str. 667-671.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		22939353
2.	Naslov	SLO	Vpliv genetskega polimorfizma GSTP1 na nastanek azbestoze
		ANG	The influence of genetic polymorphisms of GSTP1 on the development of asbestosis
	Opis	SLO	Genetski dejavniki imajo pomembno vlogo pri nastanku azbestoze. Glutathion S-transferaze (GST) so velika naddružina encimov, ki sodelujejo pri detoksifikaciji telesu tujih snovi (ksenobiotikov), pa tudi toksičnih produktov reaktivnih kisikovih spojin (ROS). V tem znanstvenem članku smo prvi v svetu pokazali, da genotip, ki je povezan z visoko encimsko aktivnostjo GSTP1, značilno poveča tveganje za nastanek azbestoze. Na pomen naših rezultatov kaže tudi dejstvo, da je bil članek v istem letu, kot je bil objavljen, tudi citiran v preglednem znanstvenem članku.
		ANG	Genetic factors play an important role in the development of asbestosis. A large superfamily of enzymes - glutathione S-transferases (GSTs) participates in the detoxification of xenobiotics and toxic products of reactive oxygen species (ROS). In this scientific article, we were the first to show that GSTP1 genotype coding for an enzyme with high catalytic activity significantly increases the risk of developing asbestosis. This article has already been cited in the most comprehensive review article on the current knowledge of genetic factors and the risk for asbestosis.
	Objavljeno v		FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda. The influence of genetic polymorphisms of GSTP1 on the development of asbestosis. J Occup Environ Med, 2008, letn. 50, št. 1, str. 7-12.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		23762649
3.	Naslov	SLO	Vpliv polimorfizma gena za katalazo na nastanek azbestoze
		ANG	The influence of catalase genetic polymorphism on the development of asbestosis
	Opis	SLO	Azbestna vlakna katalizirajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin (ROS), ki so vključene v patogenezo azbestnih bolezni. Ker je katalaza (CAT) pomemben del encimskega obrambnega sistema pred ROS, smo preverjali, ali polimorfizem CAT -262 C>T vpliva na tveganje za azbestozo. Ugotovili smo, da imajo nosilci genotipa CAT -262 TT neznačilno povečano tveganje za nastanek azbestoze, vendar pa na to tveganje vpliva kumulativna izpostavljenost azbestu. Naši rezultati pomembno prispevajo k razumevanju interakcij med genetskimi in okoljskimi dejavniki, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze.
		ANG	Asbestos fibres trigger the production of reactive oxygen species (ROS) involved in the pathogenesis of asbestosis. As catalase (CAT) represents an important part of the enzymatic defence against ROS, we investigated if CAT-262C>T genetic polymorphism influences the risk of asbestosis. We observed a slightly elevated risk of asbestosis that increased after the involvement of cumulative asbestos exposure in subjects with the CAT-262TT genotype. These results contribute to the understanding of interactions between genetic and environmental factors that may modify the risk of asbestosis.
	Objavljeno v		FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda. Asbestosis and catalase genetic polymorphism. Arh. hig. rada toksikol., 2008, letn. 59, št. 4, str. 233-240.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		5490393
4.	Naslov	SLO	Vpliv polimorfizma genov za superoksid dismutaze na nastanek azbestoze

		ANG	The influence of superoxide dismutase genetic polymorphism on the development of asbestosis
Opis		SLO	Superoksid dismutase (SOD) predstavljajo pomemben del encimske obrambe pred reaktivnimi kisikovimi spojinami, ki so vključene v patogenezo azbestoze. Preučevali smo, ali genetska polimorfizma SOD2Ala –9Val in SOD3 Arg213Gly vplivata na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Ugotovili smo, da so homozigoti z genotipom SOD2 –9Ala/Ala značilno bolj izpostavljeni tveganju za razvoj azbestoze in s tem znova potrdili, da imajo poleg izpostavljenosti azbestu tudi genetski dejavniki pomemben vpliv na razvoj azbestoze.
		ANG	Manganese and extracellular superoxide dismutases (SOD2 and SOD3) are part of the enzymatic defense against reactive oxygen species, which are involved in the pathogenesis of asbestosis. This study investigates whether SOD2Ala –9Val and SOD3 Arg213Gly genetic polymorphisms represent risk factors for asbestosis in workers exposed to asbestos. The finding that homozygous SOD2 –9Ala/Ala genotype increases the risk for asbestosis indicates that, in addition to asbestos exposure, genetic factors may also have a significant influence on the development of asbestosis.
Objavljeno v	FRANKO, Alenka, DODIČ-FIKFAK, Metoda, ARNERIĆ, Niko, DOLŽAN, Vita. Manganese and extracellular superoxide dismutase polymorphisms and risk for asbestosis. J. Biomed. Biotechnol. (Online), 2009, [493083], [str. 1-6], doi: 10.1155/2009/493083.		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
COBISS.SI-ID	25780953		
5. Naslov		SLO	Genetski polimorfizmi in presnova zdravil
		ANG	Genetic polymorphisms and drug metabolism
Opis		SLO	V uvodnem vabljenem predavanju na satelitskem srečanju Farmakogenetika v klinični praksi, ki je potekalo ob 15. mednarodni konferenci o citokromih P450, smo predstavili genetske dejavnike, ki lahko vplivajo na tveganje za nastanek bolezni ob izpostavljenosti okoljskim dejavnikom in vplivajo na presnovo zdravil in učinkovitost farmakoterapije. Vedno več raziskav, vključno z našimi, kaže, da bi z genotipizacijo metabolnih genov lahko izboljšali učinkovitost zdravljenja in zmanjšali pojav neželenih učinkov zdravil.
		ANG	In the introductory invited lecture at the international meeting Pharmacogenetics in clinical practice, organized as a satellite meeting to the International Conference on Cytochromes P450, we presented genetic factors that influence disease susceptibility upon environmental exposure to xenobiotics and lead to variability in drug response. There is increasing evidence, supported also by our studies, that genotyping for polymorphic drug metabolizing enzymes has the potential to improve drug therapy and reduce adverse events.
Objavljeno v	DOLŽAN, Vita. Genetic polymorphisms and drug metabolism = Genetski polimorfizmi in presnova zdravil. V: DOLŽAN, Vita (ur.). Satellite meeting to the 15th International Conference on Cytochromes P450 = satelitsko srečanje ob 15. mednarodni konferenci o citokromih P450, Ljubljana, 22. 06. 2007. Pharmacogenetics in clinical practice, (Zdravniški vestnik, Let. 76, suppl. II). Ljubljana: Faculty of Medicine, 2007, str. II-5-II-12.		
Tipologija	1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljen predavanje)		
COBISS.SI-ID	234085632		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Vpliv genetsko-okoljskih interakcij na pojav bolezni
		ANG	The influence of gene-environment interactions on disease risk
	Opis	SLO	Na primeru izsledkov iz naše raziskave smo na posvetu z mednarodno udeležbo Varstvo pri delu, varstvo pred požari in medicina dela, ki je potekal v Portorožu 13.-14.maja 2008 v vabljenem predavanju predstavili nova spoznanja o vplivu genetsko-okoljskih interakcij na pojav bolezni. To področje v svetu pridobiva vedno večji pomen in se intenzivno razvija.

		Predavanje je bilo objavljeno tudi v zborniku srečanja.
	ANG	During the meeting with international participation we presented an invited lecture on the current knowledge on the gene-environment interactions and disease risk, exemplified with the findings of our research project. The lecture was published in the proceedings of the meeting.
Šifra		B.04 Vabljen predavanje
Objavljeno v		FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda. Vpliv genetsko-okoljskih interakcij na pojav bolezni. V: Varstvo pri delu, varstvo pred požari in medicina dela : dvodnevni posvet z mednarodno udeležbo, Portorož 2008, 13.-14. 5. 2008. V Ljubljani: Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Oddelek za tehniško varnost, cop. 2008, [Str. 1-6].
Tipologija		1.09 Objavljeni strokovni prispevek na konferenci
COBISS.SI-ID		25491673
2.	Naslov	SLO Azbestoza in genski polimorfizem GSTP1
		ANG Asbestosis and GSTP1 genetic polymorphism.
	Opis	SLO V vabljenem predavanju smo na mednarodnem srečanju Occupational Hygiene 2007, ki ga je organiziralo British Occupational Hygiene Society v Glasgowu, smo predstavili rezultate naše študije, ki so pokazali, da je glutation S-transferaza P1 (GSTP1), ki sodeluje pri detoksifikaciji toksičnih produktov reaktivnih kisikovih spojin, vpletena v tveganje za nastanek azbestoze. Naši rezultati so pokazali, da imajo azbestu izpostavljeni delavci z visoko sposobnostjo konjugacije z GSTP1 za 50 % večje tveganje za nastanek azbestoze.
		ANG We presented an invited lecture at the international meeting Occupational Hygiene 2007, organised by the British Occupational Hygiene Society, in Glasgow, UK. Our results indicated that glutathione-S transferase that detoxifies the toxic products of reactive oxygen species influences the risk for asbestosis. We reported a 50 % increased risk for asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos when they have genetically determined high conjugation capacity for GSTP1 substrates.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda. Asbestosis and GSTP1 genetic polymorphism. V: Occupational hygiene 2007 : promoting a healthy working environment : final programme, abstracts, notes, exhibition information. [Glasgow]: The British Occupational Hygiene Society, 2007, str. 46.
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID	23860441
3.	Naslov	SLO Vpliv genetskega polimorfizma mangan superoksid dismutaze in katalaze na tveganje za nastanek azbestoze
		ANG The influence of manganese superoxide dismutase and catalase polymorphisms and risk of asbestosis
	Opis	SLO Na prestižni mednarodni konferenci ISEE-ISEA Joint Annual Conference: Exposure and Health in Global Environment smo predstavili rezultate naše študije o sočasnem vplivu izpostavljenosti azbestu in genetskih polimorfizmov mangan superoksid dismutaze in katalaze na pojav azbestoze. Naša raziskava je bila odlično sprejeta kot prva v svetu, ki je preučevala te vplive na tako velikem številu preiskovancev. Poleg tega smo med prvimi v svetu, ki prikazujemo sočasni vpliv genov in okoljskih dejavnikov na pojav bolezni in imamo natančne podatke o izpostavljenosti za vsakega preiskovanca.
		ANG At the prestigious ISEE-ISEA Joint Annual Conference: Exposure and Health in Global Environment, we presented the results of our study into the combined influence of asbestos exposure and genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase and catalase on the risk of asbestosis. Our results received a lot of attention as this was the first study of catalase polymorphisms in asbestosis. In addition, we have been the first to study gene-environment interactions in the largest cohort of workers occupationally exposed to asbestos so far.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
		FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda.

	Objavljeno v		Managese superoxide dismutase and catalase polymorphisms and risk of asbestosis. V: Conference program and abstracts : exposure and health in a global environment : ISEE 2008 Joint Annual Conference, October 12-16, 2008, Pasadena. Pasadena: International Society for Environmental Epidemiology & International Society of Exposure Analysis, 2008.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
	COBISS.SI-ID		25492185
4.	Naslov	SLO	Vpliv genetskih dejavnikov in genetsko-okoljskih interakcij na pojav azbestoze
		ANG	The influence of genetic factors and gene-environment interactions on risk for asbestosis
	Opis	SLO	V vabljenem predavanju z naslovom "Genetic factors and risk of asbestosis" smo na prestižni mednarodni konferenci na Harvard School of Public Health predstavili nova spoznanja o vplivu genetskih dejavnikov na pojav azbestoze. Naša raziskava je bila odlično sprejeta kot prva v svetu, ki je preučevala te vplive na tako velikem številu preiskovancev. Ker smo med prvimi v svetu, ki prikazujemo sočasni vpliv genov in okoljskih dejavnikov na pojav bolezni in imamo natančne podatke o izpostavljenosti za vsakega preiskovanca, je bilo naše predavanje deležno izjemne pozornosti.
		ANG	At the prestigious international meeting at Harvard School of Public Health, we presented an invited lecture summarizing the current knowledge on the genetic factors that influence the risk for asbestosis. Our results received a lot of attention as we have been the first to study gene-environment interactions in the largest cohort of workers occupationally exposed to asbestos so far. Our lecture was announced in the section highlights as we are among the few groups in the world to have the data on the interaction between the environmental and genetic factors in asbestosis.
	Šifra		B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v		FRANKO, Alenka, DOLŽAN, Vita, ARNERIČ, Niko, DODIČ-FIKFAK, Metoda. Genetic Factors and Risk of Asbestosis. V: X2009. Sixth International Conference on Innovations in Exposure Assessment, August 17 - 20, 2009, Boston, MA. Boston, 2009, 2009, str. 116.
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID		25995481	
5.	Naslov	SLO	Genetski polimorfizem superoksid dismutaz in azbestoza
		ANG	Genetic polymorphism of superoxide dismutases and asbestosis
	Opis	SLO	Na mednarodnem kongresu medicine dela v Cape Townu smo z vabljenim predavanjem predstavili rezultate študije o vplivu polimorfizmov mangan in ekstracelularne superoksid dismutaze na tveganje za pojav azbestoze pri delavcih, ki so bili izpostavljeni azbestu. Predavanje je bilo objavljeno tudi v zborniku srečanja.
		ANG	We presented an invited lecture at the international congress on occupational health in Cape Town in which we described original findings on the influence of manganese and extracellular superoxide dismutase genetic polymorphisms on the risk of developing asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos. The lecture was published in the proceedings of the meeting.
	Šifra		B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v		FRANKO, Alenka, ARNERIČ, Niko, DOLŽAN, Vita, DODIČ-FIKFAK, Metoda. The Influence of Manganese and Extracellular Superoxide Dismutase Genotypes on the Development of Asbestosis. V: Occupational health: A Basic Right at Work - An Asset to Society. Cape Town, 2009
	Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
COBISS.SI-ID		25996761	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

Rezultati prvega dela raziskave so zajeti v doktorskem delu članice raziskovalne skupine dr. Alenke Franko, ki ga je pripravila pod mentorstvom vodje raziskovalne skupine, prof. dr. Vite Dolžan. Doktorsko delo je bilo zaključeno decembra 2009, javni zagovor pa je bil 13. 4. 2010.

Člani projektne skupine tudi aktivno sodelujejo v uredniških odborih mednarodnih znanstvenih revij. Tako je članica projektne skupine, dr. Metoda Dodič-Fikfak že vsa leta članica izvršnega uredniškega odbora (executive editorial board) revije Arhiv za higijeno rada i toksikologiju (Archives of industrial hygiene and toxicology; ISSN 0004-1254.), v letu 2009 pa se je uredniškemu odboru (advisory editorial board) te revije pridružila tudi vodja raziskovalne skupine, dr. Vita Dolžan. Vodja raziskovalne skupine, dr. Vita Dolžan, je bila vsa leta trajanja projekta tudi član uredniških odborov znanstvenih revij Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica (ISSN 1318-4458. <http://www.mf.uni-lj.si/acta-apa/>. [COBISS.SI-ID 31649024]; od leta 2005) in European Journal of Clinical Pharmacology (ISSN 0031-6970. <http://link.springer.de/link/service/journals/00228/index.htm>. [COBISS.SI-ID 25427712]; od leta 2007).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Glede na to, da je bilo do sedaj relativno malo znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko vplivajo na nastanek bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, imajo rezultati naše raziskave velik pomen za razvoj znanosti in stroke v svetovnem merilu. Pomemben doprinos k napredku znanosti predstavljajo naše ugotovitve, da polimorfizmi nekaterih genov za encime, ki odstranjujejo reaktivne kisikove spojine (ROS) in njihove toksične produkte, predstavljajo dejavnik tveganja za razvoj azbestoze pri delavcih, ki so poklicno izpostavljeni azbestu. Ta naša opažanja se skladajo s predhodnimi objavami, da azbest stimulira nastajanje ROS in izražanje inducibilne sintaze dušikovega oksida (iNOS) ter aktivira vnetne kaskade. Tako je ena od pomembnih ugotovitev naše raziskave, da ima deležija gena GSTT1 lahko zaščitni učinek na pojav azbestoze, o čemer smo poročali kot prvi v svetu. Študije, ki ugotavljajo zaščitni učinek ničnega genotipa GSTT1 na pojav raka pljuč, podpirajo naše ugotovitve, saj je azbestoza povezana z zelo velikim tveganjem za razvoj pljučnega raka. Podobno kot nekateri drugi pa tudi mi nismo ugotovili povezave med azbestoza in ničnim genotipom GSTM1. Prvi v svetu smo poročali tudi, da genotip GSTP1, ki nosi zapis za encim z visoko konjugacijsko kapaciteto, poveča tveganje za razvoj azbestoze za 50 %. Pomembna ugotovitev naše raziskave je tudi, da genotip MnSOD -9 Ala/Ala poveča tveganje za azbestozo. Podobno smo rahlo povečano tveganje za razvoj azbestoze ugotovili tudi pri genotipu CAT -262 TT, ki je povezan z nižjo aktivnostjo katalaze. Prvi v svetu pa smo prav tako proučevali povežavo med azbestoza in genetskim polimorfizmom iNOS in ugotovili rahlo, a neznačilno povežavo med azbestoza pri preiskovancih z večjim številom ponovitev CCTTT. Podatki o možni genetski predispoziciji za razvoj azbestnih bolezni pri ljudeh, izpostavljenih azbestu, so bistvenega pomena za določitev posebej ogroženih skupin. Poznavanje vzročne povezave med genetskimi dejavniki in nastankom »azbestnih« bolezni bo omogočilo tudi načrtovanje novih pristopov za dejavnejše poseganje v patogenetske mehanizme azbestnih bolezni v smislu preprečevanja nastanka bolezni ter razvoja novih terapevtskih pristopov.

ANG

Considering that relatively little was known about genetic factors that may modify individual susceptibility to the development of the asbestos-related diseases, the results of our study represent an important contribution to the development of science on the worldwide scale. An important achievement are our findings that polymorphism of metabolic genes involved in the detoxification of reactive oxygen species (ROS) and their toxic products modify the risk for asbestosis in workers, occupationally exposed to asbestos. Our results are in concordance with previously published observations that asbestos stimulates the production of ROS and nitric oxide (NO) and activates the inflammatory cascades. An important novel finding of our study was that GSTT1 gene deletion may have a protective effect on the development of asbestosis. Our results are consistent with the reports of a protective effect of GSTT1-null genotype on lung cancer, as asbestosis is known to be associated with an increased risk of lung cancer. Similar to some previous studies, we did not observe any association between asbestosis and GSTM1-null genotype. We were also the first in the world to report that GSTP1 genotype coding for an enzyme with a high conjugation capacity increases the risk of developing asbestosis by 50 %. Another key finding of our study was that the MnSOD -9Ala/Ala genotype increases the risk of asbestosis. In our study we also observed a slightly elevated risk of asbestosis for the CAT -262 TT genotype associated with a lower catalytic activity of catalase. We were also the first in the world to report a slightly, although not significantly higher risk of asbestosis in subjects with a higher number of CCTTT repeats in the promoter of inducible NO synthase (iNOS). The data on possible genetic predisposition for developing of asbestos related diseases in

people exposed to asbestos are crucial for determining groups that are especially at risk. The improved understanding of the genetic factors affecting the pathogenetic mechanisms of the asbestos-related diseases may also provide a basis for earlier diagnosis of these diseases and new therapeutic approaches.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V Sloveniji se zaskrbljujoče povečuje incidenca azbestnih bolezni. Od leta 1998 do sedaj smo odkrili več kot 2500 poklicnih bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu. Zaskrbljujoče je, da je bil trend porasta incidence mezotelioma, najbolj maligne azbestne bolezni, od leta 1994 do 2002 eksponenten. Zaradi dolge latentne dobe pričakujemo, da se bo porast te bolezni ustalil šele med leti 2025 in 2030, če upoštevamo, da je bila maksimalna poraba azbesta v Sloveniji sredi osemdesetih let, prepovedan pa je bil šele konec leta 1996. Najhujše maligne bolezni, pljučni rak in mezoteliom so bile doslej pozno odkrite, zato je bilo preživetje kratko. Analiza podatkov iz azbest-cementne industrije, v kateri je bilo zaposleno največje število delavcev, ki so bili izpostavljeni azbestu, je pokazala, da je preživetje ljudi z mezoteliomom v Sloveniji v povprečju 17 mesecev po postavitvi diagnoze. S pridobljenim podatkom o genetski predispoziciji bomo ob uporabi razpoložljivih podatkov o izpostavljenosti in kajenju lahko izračunali verjetnost razvoja hujših azbestnih bolezni in tako v redno spremljanje vključili najbolj ogrožene ljudi. Na podlagi novih spoznanj načrtujemo smernice za redno spremljanje ogroženih delavcev. Še zlasti pomemben prispevek raziskave pa predstavlja uvedba novega serološkega testa za določanje topnega mezotelinu sorodnega proteina, ki omogoča zgodnje odkrivanje napredovanja malignega mezotelioma in spremljanje učinkovitosti zdravljenja. Zaradi pričakovanega porasta primerov mezotelioma in kratke pričakovane življenjske dobe bo ta test lahko bistveno pripomogel k učinkovitejšemu zdravljenju in boljši prognozi te bolezni.

ANG

The incidence of asbestos related diseases in Slovenia is rapidly increasing. Since 1998 more than 2500 occupational asbestos-related diseases have been diagnosed in Slovenia. The fact that the incidence of mesothelioma, the most fatal of all asbestos related disease, in Slovenia raised exponentially in the period from 1994 to 2002 raises concern. Due to the long latency period, the increase in new cases of mesothelioma is not expected to stabilize earlier than between 2025 and 2030 if we consider the fact that the consumption of asbestos in Slovenia reached its peak in the mid-1980s and that asbestos was banned by law in 1996. Malignant asbestos-related diseases, such as lung cancer and mesothelioma, are usually diagnosed very late, therefore the survival time is short. The analysis of a cohort from the asbestos-cement factory (the highest number of workers exposed to asbestos in Slovenia) showed that the survival of workers with mesothelioma was approximately 17 months after diagnosis. The data on the interaction of genetic predisposition and exposure to asbestos and smoking will help to identify exposed workers at increased risk of the development of asbestosis which is known to be associated with an increased risk of lung cancer and asbestos-related cancers. The identification of a genetic marker of the increased risk of asbestos-related diseases enables us to propose the guidelines for screening programmes so that workers at risk could be monitored more frequently and the asbestos-related cancer could be diagnosed earlier. A particularly important achievement of the project is the introduction of the method for measuring soluble mesothelin related protein (SMR) in the serum that allows early detection of the progression of malignant mesothelioma as well as monitoring the response to treatment. Because of the expected increase in the incidence of mesothelioma and a short survival time of mesothelioma patients, this method is extremely important for a more effective treatment and a better prognosis of this disease.

10. Samo za aplikativne projekte!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text" value="V celoti"/>

F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	

	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" 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					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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					
G.09.	Drugo:					
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹¹

1.	Sofinancer	Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d.		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		35.333,00	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		25,00	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
		1.	Uvedba metode za serološko določanje topnega mezotelinu sorodnega proteina za zgodnje odkrivanje malignega mezotelioma in spremljanje napredovanja bolezni	F.01
		2.	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu	F.02
		3.	Posredovanje novih spoznanj neposrednim uporabnikom na strokovnih srečanjih, kot je 4. slovenski kongres preventivne medicine [COBISS.SI-ID 22774745]	F.18
	4.	Posredovanje novih spoznanj o vplivu genetsko-okoljskih interakcij na pojav bolezni na posvetu z mednarodno udeležbo o varstvu pri delu, varstvu pred požari in medicini dela.[COBISS.SI-ID 25491673]	F.18	
	5.	Uvedba novih postopkov, primernih za diagnostično uporabo za zgodnejše odkrivanje in sledenje napredovanja malignega mezotelioma pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbest	F.21	
	Komentar	<p>Ocenjujemo, da je raziskava potekala skladno z zastavljenimi cilji in da je bilo sodelovanje raziskovalcev s podjetjem Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., dobro.</p> <p>Kot smo pričakovali, je raziskava pomembno doprinesla k novim znanstvenim spoznanjem o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na tveganje za azbestozo pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Pomembna so tudi nova znanstvena spoznanja o medsebojni povezanosti genetskih in okoljskih dejavnikov pri razvoju te poklicne bolezni. Raziskovalci so ta nova znanstvena spoznanja objavili v obliki člankov v uglednih mednarodnih revijah in o njih poročali na domačih in mednarodnih zdravstvenih in strokovnih srečanjih, kar je zabeleženo v sistemu COBISS.</p> <p>Raziskovalci so tudi veliko skrb posvetili informiranju preiskovancev, ki so vsi bili ali so še zaposleni v Salonitu Anhovo. V ta namen so organizirali srečanje z županom Kanala in z osebnimi zdravniki delavcev, organizirali pa so tudi predavanje, s katerim so sodelujoče seznanili s namenom in potekom raziskave.</p> <p>Še zlasti pomemben doprinos raziskave pa predstavlja uvedba novega serološkega testa za določanje topnega mezotelinu sorodnega proteina, ki omogoča tako zgodnejše odkrivanje malignega mezotelioma, kot tudi spremljanje učinkovitosti zdravljenja in zgodnje odkrivanje napredovanja bolezni. Prenos te metode v rutinsko klinično prakso bo lahko prispeval k boljši in hitrejši diagnostiki, kot tudi k bolj učinkovitemu zdravljenju te najbolj agresivne rakave bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu.</p> <p>Čeprav so bili v raziskavo vključeni samo delavci, ki so bili ali so še zaposleni v našem podjetju, menimo, da bodo rezultati raziskave omogočili višjo raven zdravstvenega varstva tudi za ostale prebivalce naše regije. Ne nazadnje pa so rezultati te raziskave pomembni tudi za ljudi, ki so še vedno poklicno ali okoljsko izpostavljeni azbestu tako drugje po Sloveniji, kot tudi v svetu.</p>		
	Ocena	Vsi preiskovanci v raziskavi so bili, oziroma so zaposleni v Salonitu Anhovo, gradbeni materiali, d.d. Menimo, da bodo izsledki opravljene raziskave lahko pomembno vplivali na zgodnejše odkrivanje in učinkovitejše zdravljenje bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu tako pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja, kot tudi okolnih prebivalcev, ki so bili posredno izpostavljeni azbestu.		
2.	Sofinancer			
	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			
3.	Sofinancer			
	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			

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, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> 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:

Vita Dolžan	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

19.4.2010

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2010-1/184

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ 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](#)

⁹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹¹ Rubrike izpolnite/prepišite 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](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2010 v1.00a

E2-6B-C6-67-D8-10-7E-8B-50-88-38-FC-2F-E9-D6-32-42-1A-2E-2A