

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/2



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J3-2376
Naslov projekta	Molekularna nevrobiologija kronične trigeminalne bolečine - študija celičnih in signalnih mehanizmov, ki so vključeni v prevajanje bolečinskih signalov
Vodja projekta	30917 Elsa Fabbretti
Tip projekta	J Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4173
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	1540 Univerza v Novi Gorici
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.03 Nevrobiologija
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

Kronična bolečina je stanje, ki močno vpliva na kvaliteto življenja velikega števila ljudi, predvsem zaradi pomanjkanja učinkovitih zdravil. Zato je boljše poznavanje osnovnih molekularnih mehanizmov kronične bolečine nujno, da bomo lahko dosegli napredek na področju razvoja novih

farmakoloških učinkovin. Naše raziskave trigeminalnih čutilnih nevronov so pripomogle k razumevanju sprememb, ki vplivajo na strukturo in funkcijo bolečinskih receptorjev, konkretnije receptorjev P2X3, ki jih aktivira molekula ATP in so pomembni pri prenašanju bolečinskih signalov.

V zadnjih letih smo preučevali molekularne mehanizme uravnavanja receptorjev P2X3 v rekombinantnih sistemih in v nevronih trigeminalnega ganglija. Poleg tega smo, predvsem z ozirom na migrensko bolečino, raziskovali osnovne mehanizme razvoja bolečine in kronične bolečine, procese ki lahko trajajo zelo dolgo in vključujejo veliko sprememb v patofiziologiji trigeminalnega ganglija.

Novejše raziskave kažejo, da so številne kronične bolezni povezane z nepričakovanim vnetnim stanjem. Te domneve so dodatno podkrepila dognanja na živalskih modelih kronične spinalne bolečine, ki ravno tako povdarjajo pomen vnetnega stanja, pri čemer celice imunskega sistema preidejo v živčno tkivo in sprostijo substance, ki močno spremenijo sposobnost senzoričnih nevronov za signaliziranje bolečine.

Dognanja kažejo na to, da je močna senzitivizacija trigeminalnih senzoričnih nevronov bistven element za pojav hudih glavobolov. Pomemben sestavni del senzitivizacije živčnih celic je tudi prispevek zunajceličnih substanc, ki vplivajo na komunikacijo med nevroni in podpornimi celicami glie in privedejo do vnetnega stanja v živčnem tkivu. S kombinacijo molekularne in celične biologije ter funkcionalnimi raziskavami (slikanje ionskih sprememb kalcija in mikroelektrodne metode) analiziramo razlike v molekularnem in funkcionalnem fenotipu senzoričnih nevronov.

V teh letih smo proučevali medsebojno komunikacijo med nevroni in imunskimi celicami skozi multidisciplinarni projekt, ki je v mrežo povezal znanstvenike in laboratorije Oddelka za nevrobiologijo SISSA iz Trsta in migrenske strokovnjake iz Medicinskega centra Univerze Lied (Dr. A. van den Maagdenberg in dr. M. Ferrari) ter prof. Mario Pio Abbraccio iz Univerze v Milanu. Z uporabo transgenega živalskega modela hemiplegične migrene tipa 1 (FHMG1), smo dokazali neobičajen mehanizem v trigeminalnem gangliju mišjega modela migrene, ki se bo verjetno pokazal tudi pri migrenskih bolnikih. Delo nas je privedlo tudi k študiju uravnavanja receptorjev ATP v pogojih vnetja živčnega tkiva.

Naše delo ne le širi razvoj novih strategij za zdravljenje kronične trigeminalne bolečine, ampak tudi prispeva k zagonu novih laboratorijev Centra za biomedicinske znanosti in inženiring Univerze v Novi Gorici.

ANG

Chronic pain is a condition that affects significantly the quality of life of many patients for the lack of effective drugs. A better understanding of basic molecular mechanisms of chronic pain transition, is necessary to achieve progress in this area and generate new pharmacological solutions through translational events. Our research in the area of trigeminal sensory neurons, have contributed to the understanding changes that alter the structure and function of pain receptors namely ATP-gated P2X3 receptors, important in transduction of pain stimuli. In these years we have studied the molecular mechanisms of regulation of P2X3 receptors in recombinant systems and in naïve trigeminal ganglia neurons. In addition, regarding in particular migraine, we have studied the basic processes in the development of pain and chronic pain, which may take a very long time, involving profound changes in the pathophysiology of sensory ganglia.

Recent research shows that many chronic illness's are associated with unexpected inflammatory state. These assumptions are further reinforced by findings in animal models of chronic spinal pain, which also povdarjajo importance of the inflammatory state, with cells of the immune system fall into nerve tissue and release substances that significantly alter the ability of sensory nerves to signal pain. These finding suggest that strong sensitization of trigeminal sensory neurons, is an important element responsible for strong headaches. One important component in neuronal sensitization is the important contribution of extracellular substances that mediate the crosstalk of neurons with non-neural cells generating a neuronal-inflammation state. We have used a combination of molecular cell biology and functional studies (calcium imaging and patch clamp) to analyze the differences in the molecular and functional phenotype expressed by sensory neurons.

The study on mutual communication between neurons and immune cells was performed through a multidisciplinary project network with scientists and laboratories of the Department of Neurobiology SISSA of Trieste, Dr . A. van den Maagdenberg and Dr. M. Ferrari from the Medical Center of the University of Leiden (Holland) and prof. Maria Pia Abbracchio from University of Milan. We used a transgenic animal model of hemiplegic migraine patronymic type 1 (FHMG1) to demonstrate a new abnormal mechanism in the trigeminal ganglion mouse model that presumably will occur also in migraine patients. This work has also lead us to study regulation of ATP receptors in neuro-inflammatory background.

These activities not only allowed to expand new strategies for the treatment of chronic trigeminal pain, but also contributed to startup the new laboratories of the Center for biomedical sciences and engineering at University of Nova Gorica in Slovenia.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Pomembnejši novi dosežki v 3 letih projekta so:

1. Karakterizacija fenotipa trigeminalnega ganglija miši tipa KI, ki smo jo lahko uporabili za dokazovanje povečanja delovanja P2X3 receptorjev z zmanjšano fosforilacijo serina in večjo občutljivostjo na bolečino. Ta fenotip je povezan s povečano vzdražljivostjo senzoričnih nevronov, kar smo testirali tako z agonisti P2X3 receptorjev kot z depolarizacijo membrane (Nair in sod., 2010a).
2. Dokaz, da je fenotip povečane odzivnosti P2X3 receptorjev prikazan na nevronih KI miši lahko reverzibilen s selektivnim blokiranjem skupine napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov, pri katerih je povečano delovanje posledica genske mutacije. To je bil pomemben doprinos k dosedanjemu znanju, saj so naši rezultati omogočili prvo predstavitev P2X3 receptorja v živalskem modelu, ki je povezan s pomembno nevrološko boleznijo (Simonetti in sod., 2009; D'Arco in sod., 2010).
3. Določitev Cdk5 kot izredno pomembne kinaze, ki vpliva na delovanje P2X3 receptorja. Preko znotrajceličnega signaliziranja nadzoruje fosforilacijo serina receptorja P2X3 (Nair in sod., 2010b)
4. Dokaz, da so trigeminalni senzorični nevroni KI miši vir sproščanja CGRP in da izločijo veliko večje koncentracije tega migrenskega mediatorja. To je glavni prispevek, ki smo ga uvrstili med osnovne značilnosti fenotipa preobčutljivosti KI miši (Ceruti in sod., 2011).
5. Določitev, da je CGRP signalizacija posredovana preko njegovega vpliva na celice glie preko znotrajceličnega ERK-odvisnega signaliziranja, ki potencira odziv P2X3 receptorjev in P2Y receptorjev na celicah glie. To je pomemben rezultat, ki povezuje nevrone in celice glie v funkcionalno trigeminalno enoto, v kateri je dokazano, da je ATP ključni faktor obojestranske komunikacije med trigeminalnimi nevroni in satelitskimi glia celicami na ravni ganglija (Ceruti in sod., 2011).
6. V nedavno pridobljenih podatkih, smo določili marker ne-nevronske celice vnetnega izvora v trigeminalnem gangliju z imunofluorescentno mikroskopijo. Pri številnih markerjih (npr: Iba1, CD11b, TNF alfa, ED1 in tako dalje) smo ugotovili, da so le-ti povišani pri CACNA 1A KI miši, ki je živalski model za preučevanje migrene. Z metodo RT-PCR smo prikazali tudi povečano izražanje IL1beta in TNF alfa v gangliju. Prav tako je bila zaznana povišana ekspresija kemotaktičnega kemokina (MCP1) in proteaze (MMP9), ki sta pomembna pri invaziji tkiva (Franceschini in sod., 2012a, 2012b, 2013).

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

Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev je 100%.

V zadnjih treh letih smo v okviru projekta objavili 10 člankov v revijah z visokim faktorjem vpliva, 15 povzetkov na mednarodnih konferencah (trije so bili kasneje tudi objavljeni) in imeli sedem govorov na mednarodnih konferencah, na katere smo bili povabljeni.

Seznam objavljene literature:

1. Franceschini et al. (2013) PLOS ONE 8.1
2. Franceschini et al. (2012) BMC Neuroscience 13(1):143
3. Fabbretti E, Nistri A (2012) CNS & NEUROL. DISORDER-DRUG TARGETS 11,6
4. Franceschini et al. (2013) PURINERGIC SIGNALLING 9(1):7-13.
5. Sundukova et al. (2012) J NEUROCHEM 122(3):557-67
6. Apicella L, Fabbretti E (2012) PURINERGIC SIGNALING 8(2):295-300
7. Gnanasekaran et al. (2011) MOLEC PAIN 77
8. Ceruti et al. (2011) J. NEUROSCI. 31, 3638-3649
9. Nair et al. (2010) MOLEC. PAIN 6(1):48
10. Nair et al. (2010) CELL. MOLEC. NEUROSCI. 30(4):505-509

Naše delo smo predstavili v obliki postrov na nacionalnih in mednarodnih znanstvenih konferencah in srečanjih:

11. Gnanasekaran et al. International symposium MolMed2012 Ljubljana 27-29 June 2012
12. Sundukova et al. Forum European Neuroscience FENS 14-18 July 2012
13. Gnanasekaran et al. Forum European Neuroscience FENS 14-18.07. 2012
14. Hullugundi et al. Forum European Neuroscience FENS 14-18.07. 2012
15. Bele T, Fabbretti E, Vilotti S, A Nistri A European Pain school EPS 2012, Siena, 3-10.06. 2012 (Izbrani za ustne predstavitve)
16. Sundukova et al. Pain in Europe, 7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®) "Societal impact of pain", Hamburg, Germany, 21-24.09. 2011
17. Sundukova et al. Pain in Europe, 7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®) "Societal impact of pain", Hamburg, Germany, 21-24 .09. 2011
18. Hullugundi et al. The EMBO Meeting 2011, Vienna, Austria, 10-13 .09. 2011
19. Abbraccio et al. 10th European meeting on Glial Cells in Health and Disease - EuroGlia 2011, Prague, Czech Republic, 09. 2011
20. Ceruti et al. Joint Conference of the LXXV Meeting of the Hungarian Physiological Society, Hungarian Society of Anatomists, the Experimental Section of the Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology, the Hungarian Society for Microcirculation and Vascular Biology, Pécs, Hungary, 8-11 .06. 2011
21. Ceruti et al. Purine Club, National congress of the Italian Society of Pharmacology SIF, Bologna Italy, 14-17 .09. 2011
22. Gnanasekaran et al. Pain School Siena Italy, 12-19.06. 2011
23. Fabbretti et al. Telethon Convention Salsomaggiore, Italy, 03. 2011
24. Franceschini et al. European federation of Neuroscience Meeting FENS 2010 Amsterdam, 3-7 07. 2010
25. Ceruti et al. Purines 2010, Spain May 30.06.2010 (Izbrani za ustne predstavitve)

6.Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

//

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	2642427	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Ravni izražanja TNF alfa in makrofagov odražajo vnetni potencial trigeminalnega ganglija mišjega modela družinske hemiplegične migrene.	
	ANG	TNF alpha levels and macrophages expression reflect an inflammatory potential of trigeminal ganglia in a mouse model of familial hemiplegic migraine	
Opis	SLO	Vnetni potencial trigeminalnega ganglija	
	ANG	Inflammatory potential of trigeminal ganglia	
Objavljeno v	Public Library of Science; PloS one; 2013; Vol. 8, no. 1; str. 1-12; Impact Factor: 4.092; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.096; A': 1; WoS: CU; Avtorji / Authors: Franceschini Alessia, Vilotti Sandra, Ferrari Michel D, Maagdenberg Arn MJM van den, Nistri Andrea, Fabbretti Elsa		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	2464507	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Učinki LPS na receptorje P2X3 senzoričnih nevronov trigeminalnega ganglija in makrofage pri miših, ki izražajo mutacijo R192Q na Cacna1a genu, enako kot ljudje z družinsko hemiplegično migreno.	
	ANG	Effects of LPS on P2X3 receptors of trigeminal sensory neurons and macrophages from mice expressing the R192Q Cacna1a gene mutation of familial hemiplegic migraine-1	
Opis	SLO	Našli smo nov mehanizem v trigeminalnem gangliju WT in KI mišjega modela migrene, ki nas bo privedel do uravnavanja ATP receptorjev v nevronih in ne-nevroskih celicah.	
	ANG	We have demonstrated a new mechanism in the trigeminal ganglion of migraine WT and KI mouse model, which would lead us to regulate ATP receptors in neurons and non-neuronal cells.	
Objavljeno v	Kluwer Academic Publishers; Purinergic signalling; 2013; Vol. 9, iss. 1; str. 7-13; Impact Factor: 3.164; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.602; WoS: RU; Avtorji / Authors: Franceschini Alessia, Hullugundi S. K., Maagdenberg Arn MJM van den, Nistri Andrea, Fabbretti Elsa		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
3.	COBISS ID	2616827	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Funkcionalna interakcija v kulturi med makrofagi in senzoričnimi nevroni trigeminalnega ganglija mišjega genetskega modela migrene.	
	ANG	Functional crosstalk in culture between macrophages and trigeminal sensory neurons of a mouse genetic model of migraine	
Opis	SLO	Funkcionalna interakcija v kulturi med makrofagi in senzoričnimi nevroni trigeminalnega ganglija	
	ANG	Functional crosstalk in culture between macrophages and trigeminal sensory neurons	
Objavljeno v	BioMed Central; BMC neuroscience; 2012; Vol. 13; 10 str.; Impact Factor: 3.042; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.602; WoS: RU; Avtorji / Authors: Franceschini Alessia, Nair Asha, Bele Tanja, Maagdenberg Arn MJM van den, Nistri Andrea, Fabbretti Elsa		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
4.	COBISS ID	2585851	Vir: COBISS.SI

	Naslov	<i>SLO</i>	Uravnavanje strukture in funkcije receptorjev P2X3
		<i>ANG</i>	Regulation of P2X3 receptor structure and function
Opis		<i>SLO</i>	Povzetek znanja o receptorjih P2X3
		<i>ANG</i>	Summary of knowledge on P2X3 receptors
Objavljeno v	Bentham Science Publishers; CNS & neurological disorders; 2012; Vol. 11, iss. 6; str. 687-698; Impact Factor: 3.810; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.705; A': 1; WoS: RU, TU; Avtorji / Authors: Fabbretti Elsa, Nistri Andrea		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
5.	COBISS ID	2409723	
	Vir:	COBISS.SI	
Naslov		<i>SLO</i>	Razlike v funkcionalnosti človeškega in podganjega ATP receptorja P2X3 so posledica odločilnih ostankov v znotrajcelični domeni C-konca.
		<i>ANG</i>	Functional differences between ATP-gated human and rat P2X3 receptors are caused by critical residues of the intracellular C-terminal domain
Opis		<i>SLO</i>	Razlike v funkcionalnosti človeškega in podganjega ATP receptorja P2X3
		<i>ANG</i>	Functional differences between ATP-gated human and rat P2X3 receptors
Objavljeno v	Raven Press; Journal of neurochemistry; 2012; Vol. 122, iss. 3; str. 557-567; Impact Factor: 4.061; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.602; A': 1; WoS: CQ, RU; Avtorji / Authors: Sundukova Mayya, Vilotti Sandra, Abbate Rita, Fabbretti Elsa, Nistri Andrea		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine²

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	2399739	
	Vir:	vpis v poročilo	
Naslov		<i>SLO</i>	Fabbretti Elsa, član uredniškega odbora ISRN Pain, 2012-
		<i>ANG</i>	Fabbretti Elsa, member of editorial board ISRN Pain, 2012 -. New York: International Scholarly Research Network.
Opis		<i>SLO</i>	Priznane izkušnje na tem področju.
		<i>ANG</i>	Recognized experience in the field.
Šifra	C.01 Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige		
Objavljeno v	http://www.isrn.com/journals/pain/editors/		
Tipologija	3.25 Druga izvedena dela		
2.	COBISS ID	2557435	
	Vir:	COBISS.SI	
Naslov		<i>SLO</i>	Iskanje novih molekularnih tarč za zdravljenje migrenske bolečine
		<i>ANG</i>	Search for new molecular targets for the treatment of migraine pain
Opis		<i>SLO</i>	Aktivnost širjenja znanja za promocijo znanstvenih rezultatov javnosti v Sloveniji
		<i>ANG</i>	Dissemination activity to promote scientific results to public in Slovenia
Šifra	D.04 Pobuda za uvedbo novega raziskovalnega področja v Sloveniji		
Objavljeno v	Slovensko biokemijsko društvo; Zbornik povzetkov; 2012; Str. 31; Avtorji / Authors: Bele Tanja, Fabbretti Elsa		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
3.	COBISS ID	2410235	
	Vir:	COBISS.SI	

Naslov	SLO	Pomen topnih mediatorjev bolečine pri komunikaciji med nevroni in celicami glie v trigeminalnem gangliju.	
	ANG	Role of soluble pain mediators in cross-talk between neurons and glia within trigeminal ganglia	
Opis	SLO	Kot del svojega izobraževanja, je bila članica naše skupine Tanja Bele, izbrana med udeležence Evropske šole o bolečini.	
	ANG	As part of her education, our team member Tanja Bele was selected to participate to the European Pain School.	
Šifra	D.10 Pedagoško delo		
Objavljeno v	s. n.]; Evolution of concepts on pain; 2012; Str. 40; Avtorji / Authors: Bele Tanja, Fabbretti Elsa, Vilotti S., Nistri Andrea		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
4. COBISS ID	2418939	Vir: COBISS.SI	
Naslov	SLO	CASK je nov protein, ki interagira z receptorjem P2X3 in modulira njegovo funkcijo v trigeminalnem gangliju	
	ANG	CASK is a new interactor of the P2X3 receptor to modulate its function in trigeminal sensory neurons	
Opis	SLO	Vključevanje mladih raziskovalcev, ki jih financira ARRS, v prednostne raziskovalne projekte.	
	ANG	Involvement of young researcher funded by ARRS in high priority research project.	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta = Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine; Molekularna medicina in biotehnologija; 2012; Str. 66; Avtorji / Authors: Gnanasekaran Aswini, Sundukova Mayya, Bele Tanja, Nistri Andrea, Fabbretti Elsa		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

--

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Kronična bolečina je stanje, ki močno vpliva na kvaliteto življenja velikega števila bolnikov. Naš celoten projekt se osredotoča predvsem na preučevanje migrenske bolečine in podpira hipotezo o obstoju edinstvene fiziologije trigeminalnega ganglija. Ugotovitve kažejo na to, da je močna senzitivizacija trigeminalnih senzoričnih nevronov bistven element za pojav hudih glavobolov. Pomemben sestavni del senzitivizacije živčnih celic je tudi prispevek zunajceličnih substanc, ki vplivajo na komunikacijo med nevroni in podpornimi celicami glie in privedejo do vnetnega stanja v živčnem tkivu.

V teh letih smo proučevali medsebojno komunikacijo med nevroni in imunskimi celicami skozi multidisciplinarni projekt, ki je v mrežo povezal znanstvenike Oddelka za nevrobiologijo SISSA iz Trsta (Italija), migrenske strokovnjake iz Medicinskega centra Univerze Lied (Dr. A. van den Maagdenberg in dr. M. Ferrari) ter prof. Mario Pio Abbracchio iz Univerze v Milanu (Italija). Z uporabo transgenega živalskega modela hemiplegične migrene tipa 1, smo dokazali neobičajen mehanizem v trigeminalnem gangliju mišjega modela migrene, ki se bo verjetno pokazal tudi pri migrenskih bolnikih. Delo nas je privedlo tudi k študiju uravnavanja receptorjev ATP v

pogojih vnetja živčnega tkiva.

ANG

Chronic pain is a condition that affects significantly the quality of life of many patients. Our project focused mainly on the study of migraine pain, and supports the hypothesis of the existence of an unique physiology of the trigeminal ganglion. These finding suggest that strong sensitization of trigeminal sensory neurons, is an important element responsible for strong headache. One important component in neuronal sensitization is the contribution of extracellular soluble substances that mediate the crosstalk of neurons with non-neural cells generating a neuronal-inflammation state.

In this years, the study of mutual communication between neurons and immune cells was performed through a multidisciplinary project network with scientists from the Department of Neurobiology SISSA of Trieste (Italy), Dr . A. van den Maagdenberg and Dr. M. Ferrari from the Medical Center of the University of Leiden (Holland) and prof. Maria Pia Abbracchio from University of Milan (Italy). We used a transgenic animal model of hemiplegic migraine patronymic type 1, to demonstrate a new abnormal mechanism in the trigeminal ganglion mouse model that presumably will occur also in migraine patients. This work has also lead us to study regulation of pain ATP receptors in a neuro-inflammatory state.

10.2.Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Kronična bolečina je stanje, ki močno vpliva na kvaliteto življenja velikega števila ljudi, predvsem zaradi pomanjkanja učinkovitih zdravil. Zato je boljše poznavanje osnovnih molekularnih mehanizmov kronične bolečine nujno, da bomo lahko dosegli napredek na področju razvoja novih farmakoloških učinkovin.

Ta projekt je omogočil širjenje znanja na tem področju v Sloveniji, z aktivnim sodelovanjem več slovenskih dodiplomskih in podiplomskih študentov, vpisanih na Univerzo v Novi Gorici. Rezultati in dosežki v teh letih so bili izbrani med prispevke v različnih zagovorih del in na znanstvenih prireditvah v Novi Gorici, Ljubljani in v tujini, ter na ta način prispevali k povečanju ugleda lokalne znanstvene skupnosti. Poleg vsega projekt pomembno prispeva tudi k zagonu novih laboratorijev Centra za biomedicinske znanosti in inženiring Univerze v Novi Gorici, kjer bomo še naprej raziskovali mehanizme bolečine, kot enega pomembnih elementov v okviru raziskav staranja.

ANG

Chronic pain is a condition that affects significantly the quality of life of many patients for the lack of effective drugs. A better understanding of basic molecular mechanisms of chronic pain transition, is necessary to achieve progress in this area and generate new pharmacological solutions through translational events.

This project allowed to expand knowledge in the field in Slovenia, through the active involvement of several slovenian graduate and ungraduate students enrolled at University of Nova Gorica. The results and the achievements of these years have been selected for contribution within different dissemination and scientific events in Nova Gorica and in Ljubljana and abroad, contributing to enlarge the reputation of local scientific community. Finally, also this project contributed to startup the new laboratories of the Center for biomedical sciences and engineering at University of Nova Gorica where further explore pain studies, important element of aging research.

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 style="width: 150px;" type="text"/>	<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 style="width: 150px;" type="text"/>	<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 style="width: 150px;" type="text"/>	<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 style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
	Varovanje okolja in trajnostni					

G.06.	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**

--

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

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 Novi Gorici

Elsa Fabbretti

ŽIG

Kraj in datum:

Nova Gorica	15.3.2013
-------------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/2

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-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 priponko/-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

EA-38-A6-94-CA-88-12-67-89-10-FF-A7-3C-29-84-2B-C4-83-26-02