

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2014/120



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L3-3648
Naslov projekta	Molekularna epidemiologija bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in novi pristopi za zgodnje odkrivanje in zdravljenje mezotelioma
Vodja projekta	11711 Vita Dolžan
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4215
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2013
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.08 Javno zdravstvo (varstvo pri delu)
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.05 Druge medicinske vede

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu so med najbolj proučevanimi poklicnimi boleznimi, vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in azbestozo pa je jasno dokazana. Relativno malo pa je znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko modificirajo posameznikovo dovzetnost za nastanek teh bolezni. Zato smo v prvem delu naše raziskave preverili vpliv genetskih dejavnikov na tveganje za nastanek azbestoze in malignega mezotelioma (MM), ki predstavlja eno najhujših bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu. V skladu z opažanji, da azbest stimulira nastajanje reaktivnih kisikovih spojin (ROS), izražanje inducibilne sintaze

dušikovega oksida (iNOS) in aktivira vnetne kaskade, smo ugotovili, da polimorfizmi antioksidativnih genov in iNOS pomembno vplivajo na tveganje za razvoj azbestoze pri delavcih, izpostavljenih azbestu. Dokazali smo tudi vzročne povezanosti med izpostavljenostjo azbestu, genetskimi dejavniki in nastankom azbestnih bolezni.

V drugem delu raziskave smo preučevali serumske označevalce, ki bi omogočili zgodnejše odkrivanje in zdravljenje MM, še zlasti pri osebah, ki imajo zaradi izpostavljenosti azbestu visoko tveganje za razvoj tega prognostično zelo neugodnega raka. Naši rezultati kažejo, da tumorski označevalci, kot so topni mezotelinu sorodni peptidi (soluble mesothelin-related peptides – SMRP) lahko služijo kot serumski označevalec za zgodnje ugotavljanje napredovanja MM in vrednotenje tumorskega odgovora na zdravljenje.

Tretji del raziskave je bil posvečen molekularnim označevalcem, ki bi lahko napovedali odgovor na zdravljenje malignega mezotelioma. Pokazali smo, da genetski polimorfizmi encimov, ki sodelujejo v poti presnove in delovanja gemcitabina in cisplatina ter pri popravljanju DNA, pomembno vplivajo na odgovor pri zdravljenju MM.

Opravili smo tudi analizo celotnega genoma na mikromrežah visoke gostote (Illumina 1M), na podlagi katere bomo lahko identificirali nove genetske dejavnike, ki vplivajo na tveganje za nastanek malignega mezotelioma oziroma na odgovor na zdravljenje, lahko pa bodo tudi služili kot izhodišče za razvoj novih pristopov k zdravljenju.

Z našo raziskavo smo torej pridobili pomembna nova spoznanja o genetski nagnjenosti za razvoj azbestoze in MM pri ljudeh, ki so bili poklicno in/ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Identificirali smo tudi serumske označevalce, ki omogočajo zgodnje ugotavljanje napredovanja MM in vrednotenje tumorskega odgovora na zdravljenje. Poznavanje novih diagnostičnih in prognostičnih označevalcev tako na ravni kandidatnih genov kot tudi na ravni celotnega genoma pa bo omogočila učinkovitejše zdravljenje in bo lahko pomembno izboljšalo preživetje bolnikov z MM.

ANG

Asbestos-related diseases are among the most extensively studied occupational diseases and the causal relationship between asbestos exposure and asbestosis has been proved. However, little is known about the genetic factors that may modify the individual's susceptibility to the development of these diseases. Therefore the first part of our study investigated the influence of genetic polymorphism in other genes coding for antioxidative enzymes on the risk of developing asbestosis, as well as malignant mesothelioma, one of the most severe and fatal diseases associated with asbestos exposure. Our findings that genetic polymorphisms of iNOS and other enzymes that detoxify ROS represent risk factors for developing asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos are in line with the reports that asbestos stimulates the production of reactive oxygen species (ROS), upregulates inducible nitric synthase (iNOS) and activates inflammatory cascades. We have also demonstrated the causal relationship between asbestos exposure, genetic factors and the risk of developing asbestos-related diseases.

In the second part of the study we investigated serum markers that would allow earlier detection and treatment of MM, especially in high-risk populations with a known history of asbestos exposure that are at high risk for the development of this prognostically very unfavorable cancer. Our results suggest that tumor markers, such as soluble soluble mesothelin-related peptides – (SMRPs) can serve as a useful tumour marker for detecting the progression of MM and evaluating tumour response to treatment.

The third part of the study focused on molecular markers that may predict response to treatment of malignant mesothelioma. We have shown that genetic polymorphisms in candidate genes coding for enzymes involved in gemcitabine pathway, cisplatin disposition and DNA repair significantly influence treatment response in MM.

We have also performed a whole genome analysis of MM patients to identify new polymorphisms that may influence the development of MM or response to treatment, and could serve as a starting point for the development of new approaches to treatment.

In conclusion, our study obtained important new data on the genetic susceptibility to asbestosis and MM in subjects occupationally and/or environmentally exposed to asbestos. We have also identified serum markers that allow early detection of progression of MM and evaluation of tumor response to treatment. Identification of new diagnostic and prognostic markers at candidate genes and at the genome level will enable more effective treatment and improved survival of MM patients.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Predstavitev raziskovanja in raziskovalnih hipotez

Čeprav so bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu, med najbolj proučevanimi poklicnimi boleznimi in je vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in azbestozo jasno dokazana,

pa je še vedno relativno malo znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko modificirajo posameznikovo dovzetnost za nastanek teh bolezni. Ena najhujših bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu je maligni mezoteliom. V Sloveniji je maligni mezoteliom še vedno v porastu, tako zaradi dolge latentne dobe, kot tudi dejstva, da je bila proizvodnja azbesta prepovedana šele konec leta 1996. Preživetje bolnikov je kljub sodobnemu zdravljenju slabo, saj je bolezen povečini odkrita šele v napredovali fazi. Zato je bil eden od pomembnih ciljev aplikativnega raziskovalnega projekta tudi identifikacija molekularnih označevalcev, ki bi omogočili zgodnjo diagnostiko malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Po drugi strani pa bi poznavanje molekularnih označevalcev, ki bi omogočili napoved odgovora na zdravljenje, lahko pripomoglo k izboljšanju učinkovitosti zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom. Pri zdravljenju malignega mezotelioma namreč ključni problem predstavljajo po eni strani neželeni učinki, po drugi pa neodzivnost na zdravljenje z izbranimi protitumorskimi zdravili.

V raziskavi smo preučevali naslednje hipoteze:

- polimorfizmi kandidatnih genov za antioksidativne encime in iNOS vplivajo na tveganje za razvoj bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, med izpostavljenostjo azbestu, genetski dejavniki in nastankom azbestnih bolezni pa obstajajo vzročne povezanosti.
- molekularni označevalci omogočajo zgodnjo diagnostiko malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno ali okoljsko izpostavljeni azbestu
- molekularni označevalci omogočajo napoved odgovora na zdravljenje in bi lahko pripomogli k izboljšanju učinkovitosti zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom.
- z analizo celotnega genoma lahko identificiramo nove genetske dejavnike, ki vplivajo na tveganje za nastanek malignega mezotelioma.

Opis raziskovanja

Izvedli smo dve študiji primerov s kontrolami. V prvi smo primere definirali kot bolnike z azbestozo, ki so bili obravnavani pri Interdisciplinarni skupini strokovnjakov za verifikacijo poklicnih bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu na Kliničnem inštitutu za medicino dela, prometa in športa v Ljubljani (KIMDPŠ), v drugi pa kot bolnike z malignim mezoteliomom plevre ali peritoneja, obravnavani na Onkološkem inštitutu v Ljubljani ter pri Interdisciplinarni skupini strokovnjakov za verifikacijo poklicnih bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu na KIMDPŠ. V obeh študijah so bile kontrole preiskovanci, ki so bili izpostavljeni azbestu in obravnavani pri Interdisciplinarni skupini strokovnjakov za verifikacijo poklicnih bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu, vendar niso razvili bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu.

Na terenu smo ves čas trajanja raziskave zbirali vzorce bolnikov z azbestozo in vzorce kontrol, na Onkološkem inštitutu pa vzorce bolnikov z malignim mezoteliomom. O vseh preiskovancih smo zbrali splošne podatke, podatke o izpostavljenosti azbestu in kajenju ter izračunali, pri bolnikih z malignim mezoteliomom, ki niso bili zaposleni v cement azbestni industriji pa semikvantitativno ocenili izpostavljenost azbestu. Iz vzorcev krvi smo izolirali genomsko DNA. Vzorce krvnega seruma smo uporabili za analizo SMRP, iz celičnega dela krvi pa smo izolirali genomsko DNA za genetske analize.

V prvem letu raziskovalnega projekta smo uvedli metode PCR v realnem času. V prvem letu smo se osredotočili predvsem na analizo genov za antioksidativne encime in iNOS; v drugem in tretjem letu pa na gene za encime, ki so vključeni v popravljanje napak na DNA, v presnovo kemoterapevtikov ali so tarča kemoterapevtikov. V drugem letu smo izvedli tudi statistično modeliranje sočasnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov na tveganje za pojav azbestnih bolezni.

V drugi del raziskave je bil posvečen preučevanju serumskih označevalcev, ki bi omogočili zgodnejše odkrivanje in zdravljenje MM, še zlasti pri osebah, ki imajo zaradi izpostavljenosti azbestu visoko tveganje za razvoj tega prognozično zelo neugodnega raka. Tretji del raziskave pa je bil posvečen molekularnim označevalcem, ki bi lahko napovedali odgovor na zdravljenje malignega mezotelioma. Da bi identificirali nove genetske dejavnike, ki vplivajo na tveganje za nastanek malignega mezotelioma oziroma na odgovor na zdravljenje, pa smo opravili tudi analizo celotnega genoma na mikromrežah visoke gostote (Illumina 1M).

Ugotovljeni rezultati in učinki raziskovanja

Uspešno smo uvedli in validirali postopke za genotipizacijo polimorfnih kandidatnih genov, ki bi lahko bili vpleteni v patogenezo bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu.

Z opravljenimi genetskimi analizami smo potrdili hipotezo, da polimorfizmi kandidatnih genov, ki so vključeni v obrambo pred oksidativnim stresom, vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Izvedli smo tudi statistično modeliranje sočasnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov na tveganje za pojav azbestnih bolezni. Potrdili smo tudi hipotezo o vzročni povezanosti med izpostavljenostjo azbestu, genetskimi dejavniki in nastankom azbestnih bolezni.

Poleg genetskih označevalcev tveganja za razvoj bolezni smo s prospektivno študijo preverili,

ali določanje topnih mezotelinu sorodnih peptidov (SMRP) v krvni plazmi omogoča zgodnejše odkrivanje bolezni in/ali spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo. Pri delavcih, ki so, oziroma so bili zaposleni v Salonit Anhovo, smo vsako leto organizirali tri odvzeme krvi za presejalno testiranje na SMRP. Te označevalce smo spremljali tudi pri bolnikih z malignim mezoteliomom, in sicer pred, med in po zdravljenju s kemoterapijo. Ugotovili smo, da so SMRP dobri označevalci za spremljanje odgovora na zdravljenje in poteka bolezni, saj ravni teh peptidov v krvni plazmi lahko napovejo, da bo prišlo do progressa bolezni, še preden se pokažejo klinični znaki.

Raziskave na področju molekularne epidemiologije bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, smo nadgradili z farmakogenetskimi raziskavami molekularnih označevalcev odgovora na zdravljenje pri malignem mezoteliomu. Preučevali smo farmakogenetske polimorfizme v poteh presnove in delovanja cisplatina in gemcitabina, pri nas najbolj pogosto uporabljane kombinacije zdravil za kemoterapijo malignega mezotelioma. Prvi v svetu smo identificirali genetske dejavnike v poti presnove in delovanja gemcitabina, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje tega prognozično izredno neugodnega raka. Pokazali smo tudi, da pri bolnikih z malignim mezoteliomom polimorfizmi v poteh popravljanja poškodb na DNA vplivajo na preživetje bolnikov zdravljenih s kombinacijo gemcitabina in cisplatina. V svetu pa je bila najbolj odmevna naša ugotovitev, da pri bolnikih z malignim mezoteliomom polimorfizmi v poti popravljanja napak DNA z izrezovanjem nukleotidov vplivajo na učinkovitost in toksičnost zdravljenja s spojinami platine. Članek, ki je bil objavljen v reviji *Annals of Oncology*, ki ima visok faktor citiranosti (IF 6.425), je bil v kratkem času po objavi že tudi večkrat citiran in je bil izbran za znanstveni dosežek leta 2012 na področju medicinskih znanosti.

Preučevanje molekularnih označevalcev tveganja za razvoj malignega mezotelioma smo nadgradili tudi z molekularno-genetsko analizo celotnega genoma pri 96 vzorcih bolnikov z malignim mezoteliomom, ki smo jo konec leta 2013 opravili na Wellcome Trust Clinical Research Facility Univerze v Edinburghu. Z obdelavo teh podatkov bomo pridobili nove pomembne podatke o genetski nagnjenosti za razvoj malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni azbestu.

Uporaba rezultatov

Z našo raziskavo smo pridobili podatke o genetski nagnjenosti za razvoj azbestoze in malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno in/ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Ugotovitev, da genetski dejavniki modificirajo povezavo med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo bo imela velik vpliv na bodoče raziskave poklicnih/okoljskih bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, saj kaže, da je potrebno upoštevati sočasen vpliv genetskih in okoljskih dejavnikov. Tako za znanost, kot tudi za klinično prakso je izredno pomembna naša ugotovitev, da so SMRP dobri označevalci za spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo pri bolnikih z malignim mezoteliomom. Izsledki farmakogenetskega dela raziskave pa bodo lahko pripomogli k bolniku prilagojenemu in s tem bolj učinkovitemu zdravljenju malignega mezotelioma.

Izsledki naše raziskave so še zlasti neposredno pomembni za sofinancerja, gospodarsko družbo Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d, v kateri je bila oziroma je zaposlenih večina preiskovancev v raziskavi. Izsledki raziskave bodo lahko pripomogli k zgodnejšemu odkrivanju in učinkovitejšemu zdravljenju bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja.

Rezultati te raziskave pa niso pomembni samo za gospodarstvo in družbo, ampak tudi za vse ljudi, ki so še vedno poklicno ali okoljsko izpostavljeni azbestu doma in v svetu. Zaradi velike razsežnosti problema bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, bi z analizo kandidatnih genov lahko pomagali pri prepoznavanju tistih oseb, izpostavljenih azbestu, ki so še posebej ogrožene za razvoj azbestnih bolezni, in omogočili izdelavo smernic za redno spremljanje teh bolnikov. Ti ukrepi bodo lahko pripomogli tudi k zgodnejšemu odkrivanju »azbestnih« bolezni, zlasti pljučnega raka in mezotelioma.

Rezultati naših raziskav predstavljajo tudi pomemben doprinos k znanosti. S področja raziskovalnega projekta smo objavili smo devet originalnih znanstvenih člankov v uglednih mednarodnih revijah. O novih znanstvenih spoznanjih in njihovem pomenu smo tudi poročali na domačih in mednarodnih zdravstvenih in strokovnih srečanjih, kar je zabeleženo v sistemu COBISS. O vplivu gensko-okoljskih interakcij na pojav azbestnih bolezni pa smo tudi poročali na strokovnem srečanju ob 40-letnici Kliničnega inštituta za medicino dela, prometa in športa. S predavanji za širšo javnost in z intervjuji v sredstvih javnega obveščanja pa smo s problematiko bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in napredkom farmakogenetike seznanjali delavce, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu, zdravstvene delavce, druge strokovne delavce in širšo javnost.

Sodelovanje s tujimi partnerji

Vodja raziskovalne skupine, prof. dr. Vita Dolžan, že vrsto let sodeluje v skupini za

proučevanje genetsko pogojene dovzetnosti za okoljsko kancerogenezo (Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens - GSEC).

Ker na Centru za funkcijsko genomiko in biočipe na Medicinski fakulteti v Ljubljani obstoječa oprema zaenkrat ne omogoča dela z mikromrežami Illumina, smo analizo celotnega genoma konec leta 2013 izvedli na Wellcome Trust Clinical Research Facility Univerze v Edinburghu. Biostatistična obdelava podatkov pa poteka v sodelovanju s dr. Piom d'Adamom z Univerze v Trstu, Italija.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Uspešno smo realizirali vse zastavljene cilje. Delo je potekalo v skladu z zastavljenim programom dela in večinoma po predvideni časovnici.

Zbiranje vzorcev bolnikov z azbestozo in vzorce kontrol na terenu ter vzorcev bolnikov z malignim mezoteliomom na Onkološkem inštitutu je uspešno potekalo ves čas raziskave. O vseh preiskovancih smo zbrali splošne podatke, podatke o izpostavljenosti azbestu in kajenju ter izračunali in tudi semikvantitativno ocenili izpostavljenost azbestu. Vzorce krvnega seruma smo uporabili za analizo SMRP, iz celičnega dela krvi pa smo izolirali genomsko DNA za genetske analize. Za analizo genetskih polimorfizmov v kandidatnih genih smo uporabili metode PCR v realnem času, ki smo jih uvedli v prvem letu projekta.

Uspešno smo preverili vse zastavljene hipoteze. Z opravljenimi genetskimi analizami smo potrdili hipotezo, da polimorfizmi kandidatnih genov, ki so vključeni v obrambo pred oksidativnim stresom, vplivajo na nastanek azbestoze pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Izvedli smo tudi statistično modeliranje sočasnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov na tveganje za pojav azbestnih bolezni. Potrdili smo hipotezo o vzročni povezanosti med izpostavljenostjo azbestu, genetskimi dejavniki in nastankom azbestnih bolezni.

Redno smo izvajali presejalno testiranje zbranih serumskih vzorcev. Preiskovance, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu in pri katerih smo ugotovili povišan nivo SMRP smo povabili na kontrolni pregled na Onkološki inštitut, da bi ovrgli ali potrdili sum na maligno bolezen. Potrdili smo hipotezo, da so SMRP dobri označevalci za spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo pri bolnikih z malignim mezoteliomom. Določanje SMRP in drugih potencialnih serumskih označevalcev bo v klinični praksi omogočilo zgodnejšo diagnostiko in boljše sledenje bolnikov.

Opravili smo tudi analizo farmakogenetskih polimorfizmov v poteh presnove in delovanja kemoterapevtikov. Potrdili smo hipotezo, da genetski dejavniki vplivajo da odgovor na zdravljenje malignega mezotelioma s kemoterapijo. Kot prvi v svetu smo identificirali nekatere genetske polimorfizme v poteh presnove in delovanja gemcitabina in cisplatina ter v poteh popravljanja DNA, ki vplivajo na toksičnost zdravljenja in na preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom.

Z določanjem teh farmakogenetskih polimorfizmov bi v klinični praksi lahko izbrali terapevtske sheme in potek zdravljenja prilagodili genetskim značilnostim posameznega bolnika in s tem pripomogli k učinkovitejšemu zdravljenju in boljši prognozi teh bolnikov.

Opravili smo tudi analizo celotnega genoma, s katero bomo lahko identificirali nove genetske dejavnike, ki vplivajo na tveganje za nastanek malignega mezotelioma in na odgovor na zdravljenje.

Rezultate projekta smo predstavili v obliki člankov in predavanj na znanstvenih in strokovnih srečanjih, z njimi pa smo tudi redno seznanjali sofinancerja, preiskovance in širšo javnost.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

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

Prišlo je le do manjšega časovnega zamika pri izvedbi analize celotnega genoma. Zamik je deloma posledica manjšega priliva sredstev za materialne stroške s strani ARRS, zato smo za zbiranje potrebnih sredstev potrebovali več časa. Sprva smo analizo celotnega genoma načrtovali v sodelovanju s Centrom za molekularno biomedicino (CBM) v Bazovici v Italiji, vendar smo morali zaradi nezmožnosti CBM, da analizo opravi v predvidenem času, poiskati drugega izvajalca. Zato smo tudi zaprosili za podaljšanje časa črpanja sredstev za kritje materialnih stroškov projekta. Analizo celotnega genoma 96 vzorcev bolnikov z malignim mezoteliomom smo konec leta 2013 opravili na Wellcome Trust Clinical Research Facility Univerze v Edinburghu.

Nespremenjena je ostala tudi sestava raziskovalne skupine. Je pa raziskovalna skupina pri izvedbi projekta sodelovala tudi z drugimi raziskovalci iz Laboratorija za farmakogenetiko UL

MF in z Onkološkega inštituta.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	29376473	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Genetski polimorfizem inducibilne sintaze dušikovega oksida in tveganje za azbestozo
		ANG	Inducible nitric oxide synthase genetic polymorphism and risk of asbestosis
	Opis	SLO	Azbestna vlakna lahko sprožijo povečano izražanje inducibilne sintaze dušikovega oksida (iNOS), ki ima pomembno vlogo v patogenezi azbestoze. Poročali smo, da genotipi iNOS modificirajo povezavo med kajenjem in azbestozo in med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo. Naši rezultati so pokazali, da imajo poleg izpostavljenosti azbestu, lahko tudi genetski dejavniki, ki so vključeni v nastanek in odstranjevanje reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin, pomemben vpliv na razvoj azbestoze.
		ANG	Asbestos fibers may upregulate the activity of inducible nitric oxide synthase (iNOS), which plays an important role in the pathogenesis of asbestosis. We observed that polymorphic iNOS genotypes modify the association between smoking and asbestosis and between cumulative asbestos exposure and asbestosis. Our data suggest that, in addition to asbestos exposure, genetic factors involved in the production and defense against reactive oxygen and nitrogen species may also have an important influence on the development of asbestosis.
	Objavljeno v	Journal of Biomedicine and Biotechnology (Online); 2011; Vol. 2011; str. [1-4]; Impact Factor: 2.436; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.822; WoS: DB, QA; Avtorji / Authors: Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Arnerić Niko, Dolžan Vita	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	29611737	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Plazemske koncentracije topnih mezotelinu sorodnih peptidov pri bolnikih z malignim mezoteliomom
		ANG	Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma
	Opis	SLO	Topni mezotelinu sorodni peptidi (SMRP) predstavljajo možen tumorski označevalec pri bolnikih z malignim mezoteliomom. Namen naše študije je bil določiti razlike v plazemskih koncentracijah SMRP pri bolnikih z malignim mezoteliomom pred zdravljenjem in v različnih obdobjih med zdravljenjem in po njem, da bi preverili, ali bi z določanjem SMRP v plazmi lahko napovedali odgovor na zdravljenje. V študijo so bili vključeni bolniki z malignim mezoteliomom, ki so se zdravili na Onkološkem inštitutu v Ljubljani od marca 2007 do decembra 2009. Koncentracijo SMRP smo v vzorcih krvne plazme, odvzetih pred začetkom zdravljenja in ob različnih časih med zdravljenjem in po njem, določali s komercialno dostopnim kompletom reagentov po metodi ELISA. Za statistično ovrednotenje razlik v koncentracijah SMRP v vzorcih, odvzetih pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po njem, smo uporabili Mann-Whitneyjev test. Mediana koncentracija SMRP v plazmi je bila pred zdravljenjem 2.80 nmol/L (razpon 0,00–34,80), pri popolnem odgovoru na zdravljenje 0.00 nmol/L (razpon 0,00–0.00), pri delnem odgovoru na zdravljenje 0,48 nmol/L (razpon 0,00–4,40), pri stabilni bolezni 1,65 nmol/L (razpon 0,00–20,71) in pri napredujoči bolezni 7,15 nmol/L (razpon 0,44–31,56). Plazemske koncentracije SMRP so bile pred zdravljenjem statistično značilno višje kot pri stabilni bolezni ali delnem ali popolnem odgovoru na zdravljenje (p = 0,006). Podobno so bile tudi pri napredujoči bolezni plazemske

		<p>koncentracije SMRP značilno višje kot pri stabilni bolezni ter delnem ali popolnem odgovoru na zdravljenje ($p < 0,001$). Naše ugotovitve kažejo, da je SMRP dober označevalec odgovora na zdravljenje in napredovanja bolezni pri bolnikih z malignim mezoteliomom.</p>
	ANG	<p>Soluble mesothelin-related peptides (SMRP) are a potential tumor marker for malignant mesothelioma. The aim of this study was to determine the differences in SMRP levels in patients with malignant mesothelioma before treatment and in various responses to treatment and to investigate whether SMRP level could be useful in evaluating tumor response to treatment. The study included patients with malignant mesothelioma treated at the Institute of Oncology Ljubljana between March 2007 and December 2009. Blood samples were collected before treatment and/or in various responses to treatment. SMRP levels were determined using ELISA assay based upon a combination of two monoclonal antibodies. Mann-Whitney test was used to determine the differences in SMRP levels in various responses to treatment. Median SMRP was 2.80 nmol/L (range 0.00-34.80) before treatment, 0.00 nmol/L (range 0.00-0.00) in complete response, 0.48 nmol/L (range 0.00-4.40) in partial response, 1.65 nmol/L (range 0.00-20.71) in stable disease and 7.15 nmol/L (range 0.44-31.56) in progressive disease. Pre-treatment SMRP levels were significantly higher than in stable disease, partial response and complete response ($p=0.006$), as were SMRP levels in progressive disease compared to stable disease, partial response and complete response ($p < 0.001$). Our findings suggest that SMRP may be a useful tumor marker for detecting the progression of malignant mesothelioma and evaluating tumor response to treatment.</p>
	Objavljeno v	Wiley;ASFRA;IOS Press; Disease markers; 2012; Vol. 32, no. 2; str. 123-131; Impact Factor: 2.140;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.638; WoS: DB, KM, QA, TM; Avtorji / Authors: Franko Alenka, Dolžan Vita, Kovač Viljem, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	29194201 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Vpliv polimorfizmov v poteh presnove in delovanja gemcitabina na izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom</p> <p>ANG The influence of gemcitabine pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma</p>
	Opis	<p>SLO Izhodišča: Identifikacija označevalcev, ki bi omogočila napoved učinkovitosti in toksičnosti gemcitabina, predstavlja ključen problem pri individualizaciji zdravljenja malignega mezotelioma (MM). Namen naše raziskave je bil določiti vpliv polimorfizmov v poti presnove in delovanja gemcitabina na izid zdravljenja pri bolnikih z MM. Metode: Pri 107 bolnikih z MM, zdravljenih s kombinacijo gemcitabina in spojin platine, smo določili 11 polimorfizmov v genih za deoksicitidin kinazo, ribonukleotid reduktazo M1 (RRM1) in citidin deaminazo z metodo KASPar. Vpliv polimorfizmov na odgovor tumorja na terapijo in pojav neželenih učinkov smo določili z metodo binarne logistične regresije, njihov vpliv na preživetje pa smo določili s Coxovim modelom sorazmernih tveganj. Z analizo haplotipov smo določili medsebojni vpliv polimorfizmov RRM1. Rezultati: Polimorfizmi genov deoksicitidin kinaze in citidin deaminaze niso vplivali na izid zdravljenja pri bolnikih z MM. V multivariatni analizi smo ugotovili statistično značilen vpliv polimorfizma RRM1 2927A>C na slabše celokupno preživetje (razmerje tveganj (HR) = 2,02; 95 % interval zaupanja (CI) = 1,11–3,65; P = 0,021). Dva promotorska polimorfizma, RRM1 -524T>C in -37C>A, sta bila povezana z zmanjšanim tveganjem za pojav slabosti in bruhanja stopnje ≥ 2 (razmerje obetov (OR) = 0,25; 95 % CI = 0,10–0,60; P = 0,002 in OR = 0,26; 95 % CI = 0,11–0,63; P = 0,003). Haplotip RRM1 TTCCA je bil povezan s slabšim odgovorom tumorja na terapijo (OR = 16,67; 95 % CI = 2,38–100,00; P = 0,004) in slabšim celokupnim</p>

		preživetjem (HR = 2,97; 95 % CI = 1,46–6,06; P = 0,003) v primerjavi z najpogostejšim haplotipom TTCAA. Haplotip RRM1 TCACA pa je vplival na tveganje za pojav slabosti in bruhanja stopnje ≥ 2 (OR = 0,27; 95 % CI = 0,12–0,60; P = 0,001). Zaključki: Naši rezultati kažejo, da polimorfizmi in haplotipi RRM1 vplivajo na učinkovitost in toksičnost gemcitabina pri bolnikih z MM. Zato bi bilo njihovo uporabnost kot označevalcev za napoved izida zdravljenja MM potrebno potrditi v nadaljnjih farmakogenetskih študijah.
	ANG	Objective: Identification of biomarkers that could predict gemcitabine efficacy and toxicity is a key issue in the development of individualized therapy. The aim of our study was to evaluate the influence of gemcitabine pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma (MM). Methods: In total, 107 patients with MM, treated with gemcitabine-platinum chemotherapy, were genotyped for 11 polymorphisms in deoxycytidine kinase, ribonucleotide reductase M1 (RRM1), and cytidine deaminase genes using KASPar assays. Binary logistic regression was used to evaluate the influence of selected polymorphisms on tumor response and occurrence of treatment-related toxicity, while their influence on survival was estimated by Cox proportional hazards model. A haplotype analysis was carried out to assess the combined effect of RRM1 polymorphisms. Results: Deoxycytidine kinase and cytidine deaminase polymorphisms did not influence treatment outcome in patients with MM. In multivariable analysis, RRM1 2927A>C polymorphism significantly decreased overall survival probability hazard ratio (HR)=2.02; 95% confidence interval (CI)=1.11-3.65; P=0.021. Two promoter polymorphisms, RRM1 -524T>C and -37C>A, decreased the odds of nausea/vomiting grade ≥ 2 occurrence hazard ratio (OR)=0.25; 95% CI=0.10-0.60; P=0.002 and OR=0.26; 95% CI=0.11-0.63; P=0.003, respectively. RRM1 TTCCA haplotype was associated with worse tumor response (OR=16.67; 95% CI=2.38-100.00; P=0.004) and worse overall survival (HR=2.97; 95% CI=1.46-6.06; P=0.003) compared with the most frequent TTCAA haplotype, while TCACA haplotype influenced nausea/vomiting grade ≥ 2 occurrence (OR=0.27; 95% CI=0.12-0.60; P=0.001). Conclusion: RRM1 polymorphisms as well as haplotypes showed an association with gemcitabine treatment efficacy and toxicity; therefore, they should be validated as potential markers for the prediction of clinical outcome in patients with MM.
	Objavljeno v	Lippincott Williams & Wilkins; Pharmacogenetics and genomics; 2012; Vol. 22, iss. 1; str. 58-68; Impact Factor: 3.608; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; A': 1; WoS: DB, KM, TU; Avtorji / Authors: Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	512300345
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Polimorfizmi mehanizmov popravljanja napak DNA in izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom, zdravljenih s kombinacijo gemcitabina in cisplatina
		ANG DNA Repair Polymorphisms and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Mesothelioma Treated with Gemcitabine-Platinum Combination Chemotherapy
		Izhodišča: Genetski polimorfizmi, ki so povezani s spremembo sposobnosti popravljanja napak DNA, lahko vplivajo na učinkovitost in toksičnost citostatikov. Namen naše raziskave je bil opredeliti vpliv genetske variabilnosti mehanizmov popravljanja napak DNA na izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom (MM), ki so prejeli kombinacijo gemcitabina in cisplatina. Metode: Pri 109 bolnikih smo določili deset polimorfizmov v genih XRCC1, NBN, RAD51 in XRCC3. Vpliv izbranih

Opis	SLO	<p>polimorfizmov na odgovor tumorja na terapijo ter pojav neželenih učinkov smo določili z metodo logistične regresije. Njihov vpliv na preživetje pa smo določili s Coxovim modelom sorazmernih tveganj. Rezultati: V raziskavi nismo opazili statistično značilnih povezav izbranih polimorfizmov z odgovorom tumorja na terapijo. Ugotovili smo vpliv alela XRCC1 399Gln na krajše celokupno preživetje (HR=1,70; 95 % CI=1,06-2,73; P=0,028) ter interakcijo med alelom XRCC1 399Gln in ravno C-reaktivnega proteina (CRP) ob diagnozi. Bolniki, ki so bili nosilci vsaj enega polimorfnega alela XRCC1 399Gln in so imeli vrednosti CRP ob diagnozi višje od mediane, so imeli statistično značilno krajše preživetje v primerjavi s preostalimi bolniki (12,9 meseca proti 25,3 meseca, log-rank P<0,001). Poleg tega je bil alel XRCC1 399Gln povezan tudi z manjšo pogostnostjo levkopenije (OR = 0,25; 95 % CI = 0,09–0,67; P = 0,006), nevtropenije (OR = 0,24; 95 % CI = 0,09–0,68; P = 0,007) ter trombocitopenije (OR = 0,27; 95 % CI = 0,09–0,84; P = 0,024). Na pojav neželenih učinkov so vplivali tudi polimorfizmi NBN 3474A>C, XRCC3 -316A>G in Thr241Met. Zaključki: Naši rezultati potrjujejo hipotezo, da polimorfizmi mehanizmov popravljanja napak DNA, predvsem polimorfizem XRCC1 Arg399Gln, lahko vplivajo na izid zdravljenja s kombinacijo gemcitabina in cisplatina. V naši raziskavi pa smo ta vpliv prvič ugotovili tudi pri bolnikih z MM.</p>	
	ANG	<p>INTRODUCTION: Genetic polymorphisms that affect DNA repair capacity can modulate the efficacy and toxicity of cytotoxic agents. Therefore, the aim of our study was to evaluate the influence of genetic variability in DNA repair genes on treatment outcome in patients with malignant mesothelioma (MM) treated with gemcitabine-platinum combination chemotherapy. METHODS: In total, 109 patients with MM were genotyped for 10 polymorphisms in XRCC1, NBN, RAD51, and XRCC3 genes. The influence of selected polymorphisms on tumour response and occurrence of treatment-related toxicity were determined by logistic regression analysis, whereas their influence on survival was estimated by Cox proportional hazards model. RESULTS: There were no associations between the investigated polymorphisms and tumour response, but we observed a significant association between XRCC1 399Gln allele and reduced overall survival (hazards ratio = 1.70; 95% confidence interval [CI] 1.06-2.73; p = 0.028). Interaction between XRCC1 399Gln allele and C-reactive protein levels revealed that carriers of at least one XRCC1 399Gln allele with C-reactive protein levels above median had significantly shorter overall survival time compared with other patients (12.9 months versus 25.3 months, log-rank p < 0.001). We also observed an association between XRCC1 399Gln and lower frequency of leukopenia (odds ratio [OR] = 0.25; 95% CI 0.09-0.67; p = 0.006), neutropenia (OR = 0.24; 95% CI 0.09-0.68; p = 0.007), and thrombocytopenia (OR = 0.27; 95% CI 0.09-0.84; p = 0.024). In addition, NBN 3474A>C, XRCC3 -316A>G, and Thr241Met polymorphisms showed significant associations with treatment-related toxicity. CONCLUSIONS: Our results support the hypothesis that DNA repair gene polymorphisms, particularly XRCC1 Arg399Gln, may modify the response to gemcitabine-platinum combination chemotherapy and, for the first time, show this effect in patients with MM.</p>	
	Objavljeno v	Lippincott Williams & Wilkins; Journal of thoracic oncology; 2012; Vol. 7, no. 10; str. 1609-1617; Impact Factor: 4.473; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.712; A': 1; WoS: DM, WE; Avtorji / Authors: Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Dolžan Vita	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
5.	COBISS ID	30775769	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv interakcij med geni in med geni in okoljem na tveganje za azbestozo
		ANG	The influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk

		of asbestosis
Opis	SLO	V študiji smo raziskovali vpliv interakcij med geni in med geni in okoljem na tveganje za razvoj azbestoze. Študija je zajela 262 primerov z azbestozo in 265 kontrol brez bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu s predhodno opredeljenimi genotipi MnSOD, EcSOD, CAT, GSTT1, GSTM1, GSTP1 in iNOS. Podatki o kumulativni izpostavljenosti azbestu in kajenju so bili na voljo za vse preiskovance. Za oceno interakcij med geni in med geni in okoljem smo uporabili logistično regresijo. Polimorfizem CAT -262 C> T je modificiral povezavo med polimorfizmom MnSOD Ala-9Val in tveganjem za azbestozo in povezavo med genotipi iNOS in azbestozo (P = 0,038; P = 0,031). Pomembne interakcije smo opazili tudi med ničnim polimorfizmom GSTM1 in kajenjem (P = 0,007), polimorfizmom iNOS (CCTTT) n in kajenjem (P = 0,054) ter med polimorfizmom iNOS (CCTTT) n in kumulativno izpostavljenostjo azbestu (P = 0,037). Izsledki naše študije kažejo, da imajo interakcije med različnimi genotipi, genotipi in kajenjem, ter med genotipi in izpostavljenostjo azbestu pomemben vpliv na razvoj azbestoze in jih je treba upoštevati v prihodnjih raziskavah na področju bolezni, povezanih z okoljsko ali poklicno izpostavljenostjo azbestu.
	ANG	This study investigated the influence of gene-gene and gene-environment interactions on the risk of developing asbestosis. The study comprised 262 cases with asbestosis and 265 controls with no asbestos-related disease previously studied for MnSOD, ECSOD, CAT, GSTT1, GSTM1, GSTP1, and iNOS polymorphisms. Data on cumulative asbestos and smoking were available for all subjects. To assess gene-gene and gene-environmental interactions, logistic regression was used. The associations between MnSOD Ala -9Val polymorphism and the risk of asbestosis and between iNOS genotypes and asbestosis were modified by CAT -262 C > T polymorphism (P = 0.038; P = 0.031). A strong interaction was found between GSTM1-null polymorphism and smoking (P = 0.007), iNOS (CCTTT) n polymorphism and smoking (P = 0.054), and between iNOS (CCTTT) n polymorphism and cumulative asbestos exposure (P = 0.037). The findings of this study suggest that the interactions between different genotypes, genotypes and smoking, and between genotypes and asbestos exposure have an important influence on the development of asbestosis and should be seriously considered in future research on occupational/environmental asbestos-related diseases.
Objavljeno v	Hindawi Pub. Co.; BioMed research international; 2013; Vol. 2013; Impact Factor: 2.880; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.864; WoS: DB, QA; Avtorji / Authors: Franko Alenka, Dolžan Vita, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	28755417 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Vpliv polimorfizmov v poteh presnove in delovanja spojin platine na izid zdravljenja pri bolnikih z malignim mezoteliomom
		ANG The influence of platinum pathway polymorphisms on the outcome in patients with malignant mesothelioma
		Izhodišča: Kemoterapevtske sheme, ki vključujejo spojine platine, se pogosto uporabljajo za zdravljenje malignega mezotelioma (MM), vendar pa se učinkovitost zdravljenja močno razlikuje med posameznimi bolniki. Namen naše raziskave je bil določiti vpliv polimorfizmov v poti delovanja spojin platine na izid zdravljenja pri bolnikih z MM.

Opis	SLO	<p>Bolniki in metode: V raziskavo smo vključili 133 bolnikov z MM, zdravljenih po shemah, ki so vključevale spojine platine (n=97), oziroma po drugih kemoterapevtskih shemah (n=36). Pri vseh bolnikih smo določili polimorfizme genov XPD, ERCC1 in GSTP1 ter prisotnost delecij genov GSTM1 in GSTT1. Z analizo haplotipov smo določili tudi medsebojni vpliv polimorfizmov mehanizma popravljanja napak DNA z izrezovanjem nukleotidov (NER).</p> <p>Rezultati: Polimorfizmi genov GST niso vplivali na izid zdravljenja pri bolnikih z MM. V skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s spojinami platine, smo v multivariatni analizi ugotovili statistično značilen vpliv normalnega genotipa ERCC1 8092C/C na preživetje brez ponovitve bolezni (P=0,034). Normalna genotipa XPD 312Asp/Asp in ERCC1 8092C/C sta bila povezana z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov, tako v univariatni kot tudi v multivariatni analizi. Vpliv normalnih genotipov mehanizma NER na daljše preživetje brez ponovitve bolezni in večje tveganje za pojav neželenih učinkov smo potrdili tudi z analizo haplotipov.</p> <p>Zaključki: Naši rezultati kažejo na to, da polimorfizmi mehanizma NER vplivajo na učinkovitost in toksičnost spojin platine pri bolnikih z MM. Zato bi bilo njihovo vlogo potencialnih označevalcev za napoved izida zdravljenja MM potrebno potrditi v nadaljnjih farmakogenetskih študijah.</p>
	ANG	<p>Background: Platinum-based therapy is widely used in the treatment of malignant mesothelioma (MM); however, the efficacy and toxicity of platinum agents vary greatly between patients. The aim of our study was to evaluate the influence of platinum pathway polymorphisms on treatment outcome in patients with MM. Patients and Methods: In total, 133 patients with MM treated with (n = 97) or without (n = 36) platinum-based therapy were genotyped for common XPD, ERCC1, and GSTP1 polymorphisms, as well as for GSTM1 and GSTT1 gene deletion. Haplotype analysis was carried out to assess the combined effect of nucleotide excision repair (NER) polymorphisms. Results: GST polymorphisms were not associated with treatment outcome in patients with MM. In the group of platinum-treated patients with MM, ERCC1 8092C/C wild-type genotype significantly influenced progression-free survival (PFS) in multivariable analysis accounting for clinical variables (P = 0.034). XPD 312Asp/Asp and ERCC1 8092C/C wild-type genotypes also increased the odds of treatment-related toxic effects in univariable as well as multivariable analysis. The association of wild-type NER genotypes with better PFS and higher susceptibility to treatment-related toxic effects was confirmed in haplotype analysis. Conclusions: Our results suggest that polymorphisms in NER pathway influence platinum-treatment efficacy and toxicity; therefore, these should be further evaluated as potential markers for the prediction of clinical outcome in patients with MM.</p>
Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
Objavljeno v	Kluwer Academic Publishers; Annals of oncology; 2012; Vol. 23, no. 4; str. 961-967; Impact Factor: 7.384; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.341; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Erčulj Nina, Kovač Viljem, Hmeljak Julija, Dolžan Vita	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2. COBISS ID	30003673	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Farmakogenetika presnove zdravil: vloga encimov 1. faze
	ANG	Pharmacogenetics in drug metabolism: role of Phase 1 enzymes
		Poglavje v monografiji na podlagi skoraj petsto referenc na 65 straneh podaja sistematičen pregled encimov in genov, ki sodelujejo v prvi fazi presnove zdravil in telesu tujih snovi (aktivaciji). Poglavje povzema dosedanja spoznanja o njihovi vlogi v presnovi zdravil in drugih telesu tujih spojin (ksenobiotikov) kot tudi telesu lastnih spojin (endogeni

Opis	SLO	<p>metabolizem). Poglavlje opisuje tudi pomen genetskih polimorfizmov teh encimov, zlasti citokromov P450 za klinično prakso.</p> <p>Poglavje o prvi fazi presnove zdravil in ksenobiotikov je del monografije "Pharmacogenetics and Individualized Medicine", ki je izšla pri založbi John Wiley & Sons leta 2012 in nudi sistematičen pregled pregled nad najnovejšimi spoznanji na področju farmakogenetike in celovito pokriva področje presnove zdravil, vpliv genetskih polimorfizmov na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin in pomen farmakogenetike za določena klinična področja. Povzema tudi novosti na področju novih tehnoloških pristopov v farmakogenetiki in izpostavlja probleme, povezane s prenosom v klinično prakso in z razvojem novih zdravil. Knjigo sta uredili Anke-Hilse Maitland-van der Zee z Univerze v Utrechtu in Ann K. Daly z Univerze v Newcastleu.</p>	
	ANG	<p>Documented by almost five hundred references on 65 pages, the chapter provides a systematic overview of enzymes involved in Phase 1 of drug and xenobiotic metabolism (activation) and their corresponding genes. It describes their role in the metabolism of drugs and other xenobiotics as well as in the metabolism of the endogenous substrates. The chapter also summarizes the current knowledge of the importance of genetic polymorphisms of Phase 1 enzymes, especially cytochromes P450 in clinical practice.</p> <p>The chapter on pharmacogenetics of enzymes involved in Phase 1 of metabolism of drugs and xenobiotics is a part of the book "Pharmacogenetics and Individualized Medicine" which was published by John Wiley & Sons in 2012 and presents the current knowledge in the field of pharmacogenetics and comprehensively covers the metabolism of drugs and xenobiotics, the influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the active substances and the importance of pharmacogenetics for specific clinical areas. It also summarizes the developments in the field of new technological approaches in pharmacogenetics and highlights the problems associated with the transfer into clinical practice and the development of new drugs. The book was edited by Anke-Hilse Maitland-van der Zee from the University of Utrecht and Ann K. Daly from the University of Newcastle.</p>	
	Šifra	F.30	Strokovna ocena stanja
	Objavljeno v	John Wiley & Sons; Pharmacogenetics and individualized therapy; 2012; Str. 15-80; Avtorji / Authors: Dolžan Vita	
	Tipologija	1.16	Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
3.	COBISS ID	30504665	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Povezava med genetskimi polimorfizmi in tveganjem za azbestozo	
	ANG	Association between genetic polymorphisms and risk of asbestosis	
		<p>Izhodišča: Genetski dejavniki lahko vplivajo na dovzetnost za razvoj azbestoze pri osebah, ki so bile izpostavljene azbestu. V raziskavi smo preiskovali, ali genetski polimorfizmi encimov MnSOD, ECSOD, CAT, INOS, GSTP1, GSTM1 ali GSTT1, ki sodelujejo pri odstranjevanju reaktivnih kisikovih ali dušikovih spojin in njihovih škodljivih produktov, predstavljajo dejavnik tveganja za azbestozo pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu.</p> <p>Metode: V ugnezdenu študiju primerov s kontrolami je bilo vključenih 262 primerov z azbestozo in 265 kontrol, ki nimajo bolezni, povezanih z azbestom. Vsi preiskovanci so bili poklicno izpostavljeni azbestu in za vse so bili na voljo podatki o kumulativni izpostavljenosti azbestu in kajenju. Z genotipizacijo smo določili polimorfizme MnSOD Ala-9Val, ECSOD Arg213Gly, CAT 262C> T, INOS (CCTTT) n, GSTP1 Ile105Val ter Ala114Val in homozigotno delecijo GSTM1 in/ali GSTT1. Za oceno tveganja za</p>	

Opis	SLO	<p>azbestozo smo uporabili logistično regresijo.</p> <p>Rezultati: Ključne ugotovitve te raziskave so, da genotip GSTP1, ki nosi zapis za encim z visoko konjugacijsko kapaciteto, in genotip MnSOD -9Ala/Ala pomembno povišata tveganje za razvoj azbestoze, medtem ko ima nični genotip GSTT1 zaščitni učinek za razvoj te bolezni. Ta raziskava je prav tako pokazala močno interakcijo tako med polimorfizmoma MnSOD Ala -9Val in CAT -262C>T kot tudi med polimorfizmoma iNOS CCTTT in CAT -262C>T. Pomembne so tudi ugotovitve, da nični polimorfizem GSTM1 in polimorfizem iNOS CCTTT modificirata povezavo med kajenjem in azbestozo. Dodatne raziskave so potrebne, da bi razjasnili, ali genotipi MnSOD, ECSOD, CAT in iNOS na povezavo med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo delujejo kot moteče spremenljivke ali kot modifikatorji učinka.</p> <p>Zaključki: Rezultati te raziskave dokazujejo, da imajo poleg izpostavljenosti azbestu lahko tudi genetski dejavniki, ki so vključeni v odstranjevanje ROS in RNS, pomemben vpliv na razvoj azbestoze in jih je potrebno upoštevati pri bodočem raziskovanju poklicnih/okoljskih bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu.</p>
	ANG	<p>Background: The genetic factors may modify the individual susceptibility to the development of asbestosis. This study investigated whether MnSOD, ECSOD, CAT, iNOS, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genetic polymorphisms represent risk factors for asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos.</p> <p>Methods: The nested case-control study included 262 cases with asbestosis and 265 controls with no asbestos-related disease. Data on cumulative asbestos exposure and smoking were available for all subjects. PCR based methods were used to genotype MnSOD Ala -9Val, ECSOD Arg213Gly, CAT -262C>T, iNOS (CCTTT)n, GSTM1-null, GSTT1-null, GSTP1 Ile105Val and Ala114Val polymorphisms. To assess asbestosis risk, logistic regression analysis was used.</p> <p>Results: The key findings of this study were that the GSTP1 coding for an enzyme with high conjugation capacity and the MnSOD -9Ala/Ala significantly increase the risk of developing asbestosis, whereas a protective effect was found for the GSTT1-null genotype. This study also demonstrated a strong interaction between MnSOD Ala -9Val and CAT -262C>T polymorphisms as well as between iNOS CCTTT and CAT -262C>T polymorphisms. Important findings of the current study show that the association between smoking and asbestosis is modified by GSTM1-null and iNOS CCTTT polymorphisms. Additional studies are needed to clarify whether MnSOD, ECSOD, CAT, and iNOS genotypes confound or modify the cumulative asbestos exposure - asbestosis associations.</p> <p>Conclusions: The findings of the current study suggest that, in addition to asbestos exposure, the genetic factors involved in the defense against ROS may also have an important influence on the development of asbestosis and should be seriously considered in future research on occupational/environmental asbestos-related diseases.</p>
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v	International Commission on Occupational Health (ICOH); 30th International Congress on Occupational Health, March 18 - 23, 2012; 2012; A1093; Avtorji / Authors: Franko Alenka, Dolžan Vita, Arnerić Niko, Dodič-Fikfak Metoda	
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
4. COBISS ID	30501593	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Vpliv gensko-okoljskih interakcij na pojav azbestnih bolezni
	ANG	The influence of gene-environment interactions on the development of asbestos diseases

	Opis	<p>Azbestoza je ena najpogostejših bolezní, povezanih z izpostavljenostjo azbestu. Vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in azbestozo je jasno dokazana, vendar pa se malo ve o genetskih dejavnikih, ki bi lahko vplivali na pojav te bolezní. Namen naše raziskave, ki jo predstavljamo kot primer gensko-okoljskih interakcij, je bil preučiti, ali so genetski polimorfizmi GSTM1, GSTT1, GSTP1, MnSOD, ECSOD, CAT in iNOS dejavniki tveganja za razvoj azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu, ter ali med genetskimi dejavniki in dejavniki okolja (izpostavljenostjo azbestu in kajenjem) obstajajo interakcije. V raziskavo je bilo vključenih 262 bolnikov, ki so zboleli za azbestozo, in 265 delavcev iz istega okolja, ki niso imeli nobene bolezní, povezane z izpostavljenostjo azbestu. Podatki o kumulativni izpostavljenosti azbestu in kajenju so bili na voljo za vso opazovano populacijo. Za analizo ničnih polimorfizmov GSTM1 in GSTT1 ter polimorfizmov GSTP1 Ile105Val in Ala114Val, MnSOD Ala -9Val, ECSOD Arg213Gly, CAT -262C>T in iNOS (CCTTT)n smo uporabili metode, ki temeljijo na reakciji verižne polimerizacije (PCR). Povezavo med azbestozo in različnimi spremenljivkami smo analizirali z metodo logistične regresije. Azbestoza je bila povezana z logaritmom kumulativne izpostavljenosti azbestu (RO = 3,21, 95-odstotni IZ = 2,43-4,23), medtem ko povezave s kajenjem nismo ugotovili (RO = 0,98, 95-odstotni IZ = 0,69-1,39). Razmerje obetov za azbestozo je bilo 1,01 (95-odstotni IZ = 0,71-1,43) za nični genotip GSTM1; 0,61 (95-odstotni IZ = 0,40-0,94) za nični genotip GSTT1; 1,49 (95-odstotni IZ = 1,06-2,10) za genotip GSTP1, ki nosi zapis za encim z visoko konjugacijsko kapaciteto, v primerjavi z genotipi, ki imajo za posledico nastanek encimov s srednjo in nizko encimsko aktivnostjo; 1,50 (95-odstotni IZ = 1,01-2,24) za genotip MnSOD -9 Ala/Ala v primerjavi z združenima genotipoma Ala/Val in Val/Val; 1,63 (95-odstotni IZ = 0,62-4,27) za genotip ECSOD 213Arg/Gly v primerjavi z genotipom Arg/Arg; 1,36 (95-odstotni IZ = 0,70-2,62) za genotip CAT -262 TT v primerjavi z združenima genotipoma CT in CC; 1,20 (95-odstotni IZ = 0,85-1,69) za genotip iNOS LL v primerjavi z združenima genotipoma SL in SS. Polimorfizem CAT -262 C > T je modificiral povezavo med polimorfizmom MnSOD Ala -9 Val in azbestozo. Rezultati so pokazali tudi, da nični polimorfizem GSTM1 modificira povezavo med kajenjem in azbestozo ter da polimorfizem iNOS modificira povezavo med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo. Rezultati naše raziskave dokazujejo, da poleg izpostavljenosti azbestu lahko tudi genetski dejavniki pomembno vplivajo na razvoj azbestoze. Zato je potrebno vpliv gensko-okoljskih interakcij na pojav azbestnih bolezní še nadalje raziskovati.</p>
	ANG	<p>Asbestosis is among the most frequent diseases caused by asbestos. Although the causal relationship between asbestos exposure and asbestosis has been well proved, little is known about the genetic factors that may influence the development of this disease. The aim of our study that we present as an example of gene-environment interactions is to investigate whether GSTM1, GSTT1, GSTP1, MnSOD, ECSOD, CA T and iNOS genetic polymorphisms represent risk factors for the development of asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos and to study the possible interactions between genetic factors and environmental factors (asbestos exposure and smoking). The study included 262 patients with asbestosis and 265 workers from the same environment who did not develop any asbestos-related disease. Data on cumulative asbestos exposure and smoking were available for the entire study population. PCR based methods were used to genotype GSTM1-null, GSTT1- null, GSTP1 Ile105Val and Ala114Val, MnSOD Ala -9Val, ECSOD Arg213Gly, CAT -262C>T and iNOS (CCTTT)n polymorphisms. Logistic regression analysis was used to assess the association between asbestosis and different variables. Asbestosis was associated with the logarithm of cumulative asbestos exposure (OR = 3.21, 95% CI = 2.43-4.23), whereas no association was found for smoking (OR = 0.98, 95% CI = 0.69-1.39). The OR of asbestosis was 1.01 (95% CI =</p>

		0.71-1.43) for the GSTM1-null genotype; 0.61 (95% CI 0.40-0.94) for the GSTT1-null genotype; 1.49 (95% CI = 1.06-2.10) for the GSTP1 genotype coding for an enzyme with high conjugation capacity versus genotypes resulting in intermediate or low enzyme activity; 1.50 (95% CI = 1.01-2.24) for the MnSOD -9Ala/Ala genotype versus the combined AlaNal and ValNal genotypes; 1.63 (95% CI = 0.62-4.27) for the ECSOD 213Arg/Gly genotype compared to the Arg/Arg genotype; (Abstract truncated at 2000 characters)
Šifra	B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v	Univerzitetni klinični center, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa = University Medical Centre, Institute of Occupational, Traffic and Sports Medicine; Znanje, izkušnje, sodelovanje; 2013; Letn. 10, št. 1; str. 37-57; Avtorji / Authors: Franko Alenka, Dolžan Vita, Dodič-Fikfak Metoda	
Tipologija	1.16	Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
5.	COBISS ID	1509755
		Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Molekularni označevalci odgovora na zdravljenje pri malignem mezoteliomu
		ANG Molecular biomarkers of treatment response in malignant mesothelioma
	Opis	<p>Zaradi interindividualnih razlik med bolniki se ne da napovedati, kako bo posamezen bolnik odgovoril na zdravljenje. Poznavanje dejavnikov, ki določajo odgovor na zdravljenje bi zato bilo še posebej pomembno pri rakah s slabo prognozo, kot je maligni mezoteliom. Pri teh bolnikih sistemsko zdravljenje s citostatiki predstavlja temelj zdravljenja, ki pomembno izboljša preživetje in kakovost življenja. V Sloveniji se večinoma uporabljata dve primerljivo učinkoviti shemi zdravljenja, in sicer dvojčki cisplatina v kombinaciji z gemcitabinom, v zadnjem času pa tudi s pemetreksedom.</p> <p>Pristop k zdravljenju je še vedno večinoma odvisen od biologije tumorja in bolnikovih značilnosti, kot so starost in stanje zmogljivosti, čeprav so številne študije že skušale identificirati potencialne diagnostične in prognostične napovedne dejavnke. Naše raziskave so že pokazale, da pri bolnikih z MM pred začetkom zdravljenja in v različnih odzivov na zdravljenje prihaja do razlik v serumskih koncentracijah SMRP. Naši rezultati kažejo, da je SMRP uporaben tumorski označevalec za spremljanje odgovora tumorja na zdravljenje in zgodnjo napoved napredovanja bolezni. Identificirali smo tudi nove farmakogenetske označevalce, ki bi pri malignem mezoteliomu lahko napovedali, kateri bolnik se bo dobro odzval na zdravljenje z gemcitabinom in cisplatinom in kateri bolnik ima večje tveganje, da bo odgovor na zdravljenje slab, ali bo celo prišlo do napredovanja bolezni ali povečane toksičnosti. Naši rezultati so pokazali, da genetska variabilnost kandidatnih genov za encime, ki sodelujejo v presnovi cisplatina in gemcitabina, so tarča njunega delovanja ali pa sodelujejo pri popraviljanju poškodb, ki jih ta zdravila povzročajo na DNA, pomembno vpliva na odgovor na zdravljenje malignega mezotelioma. Genotipizacija teh polimorfizmov bi omogočila zgodnjo izbiro tistega načina zdravljenja, ki bo pri posameznem bolniku privedelo do boljšega odziva in daljšega preživetja.</p>
		Cancer treatment is associated with a great heterogeneity in patient response. This hampers the early prediction of tumor response and/or drug toxicity that is particularly important for planning and individualization of chemotherapy in cancers with poor prognosis such as malignant mesothelioma (MM). Systemic treatment with cytotoxic agents remains the standard treatment option for the majority of MM patients and improves survival, clinical response and quality of life. Comparable response rates are achieved by combination of cisplatin with gemcitabine or with pemetrexed.

	ANG	<p>The therapy is mainly guided by tumor biology and patients characteristics such as age and performance status, although many studies have searched for potential diagnostic and prognostic biomarkers in MM. We have determined the differences in SMRP levels in patients with MM before treatment and in various responses to treatment. Our findings suggested that SMRP may be a useful tumor marker for detecting the progression of MM and evaluating tumor response to treatment.</p> <p>We have also identified novel pharmacogenetic markers that would allow the prediction of MM patients that may respond to combination treatment with gemcitabine and cisplatin and patients at risk for no response or even disease progression on one hand or increased toxicity on the other hand. Our results indicated that genetic variability in candidate genes coding for enzymes involved in gemcitabine pathway, cisplatin disposition and DNA repair significantly influence treatment response in MM. Genotyping for these polymorphisms prior to chemotherapy would allow an early choice of the treatment protocol that may result in better treatment response and improved outcome and survival in a particular patient.</p>
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v	Association of Radiology and Oncology; Book of abstracts; 2013; Str. 63; Avtorji / Authors: Dolžan Vita, Franko Alenka, Dodič-Fikfak Metoda, Kovač Viljem	
Tipologija	1.12	Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine^Z

A.05

Citiranost projektne skupine: 1850/2277, čisti citati: 1710/2105 (vir SICRIS).

A.07, D.07, F.03

V letu 2010 je dr. Alenka Franko zagovarjala doktorsko delo Vpliv polimorfizmov metabolnih genov na tveganje za razvoj azbestoze [COBISS.SI-ID 251127552]. Mentorica je bila vodja raziskovalne skupine dr. Vita Dolžan.

C.06

Metoda Dodič-Fikfak: glavna urednica Sanitas et labor [COBISS 111898368]; članica izvršnega uredniškega odbora Archives of industrial hygiene and toxicology [3833858]. Vita Dolžan: članica uredniškega odbora Archives of industrial hygiene and toxicology [3833858], Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica [31649024] in European Journal of Clinical Pharmacology [25427712].

F.03

Na Univerzi v Ljubljani je Vita Dolžan od 27. 3. 2012 redna profesorica za področje Biokemija in molekularna biologija, Metoda Dodič-Fikfak pa od 27.5.2013 izredna profesorica za področje medicine dela.

D.10, G.01

Alenka Franko in Metoda Dodič-Fikfak poučujeta Medicino dela na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (UL MF) in predmet Delo, okolje in zdravje na Univerzi na Primorskem. Vita Dolžan predava biokemijo, molekularno genetiko in farmakogenetiko na dodiplomskih in podiplomskih programih UL MF in biokemijo na programu Fizioterapija na Zdravstveni fakulteti UL.

F.02, G.01.02, D.09 in E.01

L3-3648 se na področju farmakogenetike mezotelioma prepleta z raziskovalnim programom P1-0170. Vita Dolžan je bila mentorica mladi raziskovalki Nini Erčulj, ki je doktorirala 2012 [COBISS 261454080] in za izjemne dosežke na področju farmakogenetike zdravljenja raka prejela nagrado nacionalnega programa Za ženske v znanosti.

G.04

Projektna skupina skrbi za seznanjanje zdravstvenih delavcev, strokovnjakov in javnosti s problematiko bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu in napredkom farmakogenetike [COBISS.SI-ID 30506969, 30507225, 30504665, 30504921, 12598609, 171180, 170924, 30505945, 30505689, 29761241, 30019545, 29620953].

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.

Z našo raziskavo smo pridobili nove podatke o genetski nagnjenosti za razvoj azbestoze in malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno in/ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Pomemben doprinos k napredku znanosti predstavljajo naše ugotovitve, da polimorfizem gena za inducibilno sintazo dušikovega oksida (iNOS) lahko predstavlja dejavnik tveganja za nastanek azbestoze pri delavcih, ki so poklicno izpostavljeni azbestu. Ta naša opažanja se skladajo s predhodnimi objavami, da azbest stimulira nastajanje reaktivnih kisikovih spojin in izražanje inducibilne sintaze dušikovega oksida (iNOS) ter aktivira vnetne kaskade.

Izjemen znanstveni prispevek predstavljajo tudi naša spoznanja o vzročnih povezanostih med genetskimi in okoljskimi dejavniki in nastankom »azbestnih« bolezni. Ugotovitev, da genetski dejavniki modificirajo povezavo med kumulativno izpostavljenostjo azbestu in azbestozo bo imela velik vpliv na bodoče raziskave poklicnih/okoljskih bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, saj kaže, da je potrebno upoštevati sočasen vpliv genetskih in okoljskih dejavnikov. S tem smo pomembno doprinesli k boljšemu poznavanju interakcij med geni in okoljem, ki bo omogočilo tudi načrtovanje novih pristopov za dejavnejše poseganje v patogenetske mehanizme azbestnih bolezni v smislu preprečevanja nastanka bolezni.

Tako za znanost, kot tudi za klinično prakso je izredno pomembna naša ugotovitev, da so SMRP v serumu dobri označevalci za spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo pri bolnikih z malignim mezoteliomom. Pri zdravljenju malignega mezotelioma predstavljajo ključni problem po eni strani neželeni učinki, po drugi pa neodzivnost na zdravljenje z izbranimi protitumorskimi zdravili.

V sklopu aplikativnega projekta smo preučevali farmakogenetske polimorfizme v poteh presnove in delovanja cisplatina in gemcitabina, pri nas najbolj pogosto uporabljane kombinacije zdravil za kemoterapijo malignega mezotelioma. Kot prvi v svetu smo identificirali nekatere genetske polimorfizme v poteh presnove gemcitabina in spojin platine, ter v poteh popravljanja DNA, ki vplivajo na pojav neželenih učinkov zdravljenja s temi kemoterapevtiki in na preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom. Z določanjem teh farmakogenetskih polimorfizmov bi v klinični praksi lahko izbiro terapevtske sheme in potek zdravljenja prilagodili genetskim značilnostim posameznega bolnika in s tem pripomogli k učinkovitejšemu zdravljenju in boljši prognozi teh bolnikov.

Številna nova znanstvena spoznanja o novih genetskih dejavnikih, ki vplivajo na tveganje za nastanek malignega mezotelioma oziroma na odgovor na zdravljenje bo prinesla tudi biostatistična obdelava podatkov pridobljenih z analizo celotnega genoma na mikromrežah visoke gostote. Nova znanstvena spoznanja pridobljena z analizo celotnega genoma pa bodo omogočila tudi razvoj novih pristopov k zdravljenju.

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. We obtained important novel data on the genetic susceptibility to malignant mesothelioma and asbestosis in subjects occupationally and/or environmentally exposed to asbestos. An important achievement are our findings that polymorphism of inducible nitric oxide synthase (iNOS) may 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 reactive oxygen species and nitric oxide and activates the inflammatory cascades.

An outstanding scientific contribution of our research project is the finding of the causal relationships between genetic and environmental factors and asbestos-related diseases. The finding that genetic factors modify the relationship between cumulative exposure to asbestos and asbestosis will have a major impact on future research in the field of occupational / environmental diseases, because we have clearly shown that interactions between genetic and environmental factors have to be taken into account. We thus contributed significantly to a better understanding of gene – environmental interactions that will support the planning of more efficient approaches for active intervention in the pathogenetic mechanisms of asbestos disease in terms of disease prevention.

Another achievement that is an important contribution both for science and for clinical practice is our observation that SMRPs levels are good markers for monitoring the course of disease and response to treatment with chemotherapy in patients with malignant mesothelioma.

In the treatment of malignant mesothelioma, adverse events and toxicity on one hand and resistance to the treatment with the selected anti-tumor agents on the other hand, represent a major problem. In our research project we also investigated pharmacogenetic polymorphisms in metabolic pathways and targets of the most commonly used drugs for chemotherapy of malignant mesothelioma, cisplatin and gemcitabine. We were the first in the world to identify some of the genetic polymorphisms in metabolic pathways of gemcitabine and cisplatin and in DNA repair that are associated with the risk for adverse reactions to treatment with these agents and influence the survival of malignant mesothelioma patients. Translation of these findings into clinical practice could contribute to a more effective treatment and better prognosis of these patients.

A large amount of novel data on genetic factors that influence the risk of developing malignant mesothelioma and response to treatment is expected to emerge from the biostatistical analysis of our data obtained from our genome wide study of malignant mesothelioma. We believe that new findings obtained by the GWAS analysis will enable the development of new approaches to treatment.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

V Sloveniji se zaskrbljujoče povečuje incidenca azbestnih bolezni. Od leta 1998 do sedaj smo odkrili približno 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 naj bi se pričakovani porast te bolezni po izračunih 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 azbestu izpostavljenih delavcev, je pokazala, da je preživetje ljudi z mezoteliomom v Sloveniji v povprečju 12 mesecev po postavitvi diagnoze.

Z našo raziskavo smo torej pridobili pomembna nova spoznanja o genetski nagnjenosti za razvoj azbestoze in malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno in/ali okoljsko izpostavljeni azbestu. Identificirali smo tudi serumske označevalce, ki omogočajo zgodnje ugotavljanje napredovanja bolezni in vrednotenje tumorskega odgovora na zdravljenje. Poznavanje novih diagnostičnih in prognostičnih označevalcev tako na ravni kandidatnih genov kot tudi na ravni celotnega genoma pa bo omogočilo učinkovitejše zdravljenje in bo lahko pomembno izboljšalo preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom.

ANG

In Slovenia the incidence of asbestos related diseases is rapidly increasing. Since 1998 more than 2500 occupational asbestos-related diseases have been diagnosed in Slovenia. The fact that the incidence of malignant 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 12 months after diagnosis.

Our study thus gained important new insights into the genetic predisposition for the development of asbestosis and malignant mesothelioma in people who were professionally and/or environmentally exposed to asbestos. We have identified serum markers that allow early detection of disease progression and evaluation of tumor response to the treatment.

New diagnostic and prognostic markers both at the candidate gene level and at the whole genome level will allow for more effective treatment and improved survival of patients with malignant mesothelioma.

**10. 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.10 Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije		
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.11 Razvoj nove storitve		
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.12 Izboljšanje obstoječe storitve		
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti

F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	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	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <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	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

11. 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 checked="" 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="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 checked="" 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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="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 checked="" type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
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	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer			
1.	Naziv	Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., Anhovo;		
	Naslov	Vojkova ulica 1, 5210 Deskle		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	60.065,52	EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25	%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja			Šifra
		1.	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu [COBISS.SI-ID 29376473]	F.02
	2.	Identifikacija serumskih označevalcev za zgodnje ugotavljanje malignega mezotelioma in spremljanje	F.02	

		poteka bolezni in odgovora na zdravljenje [COBISS.SI-ID 29611737]	
	3.	Identifikacija gensko-okoljskih interakcij, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu [COBISS.SI-ID 30775769]	F.02
	4.	Identifikacija genetskih dejavnikov, ki vplivajo na toksičnost kemoterapije pri malignem mezoteliomu [COBISS.SI-ID 28755417] - izjemen znanstveni dosežek v letu 2012 na področju medicine (ARRS)	F.02
	5.	Analiza celotnega genoma 96 vzorcev bolnikov z malignim mezoteliomom v sodelovanju z Wellcome Trust Clinical Research Facility, University of Edinburgh	F.02
Komentar		<p>V celotnem obdobju izvajanja je aplikativni raziskovalni projekt potekal uspešno in v skladu z zastavljenimi cilji. Raziskovalci so redno obveščali Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., o rezultatih in poteku dela. Raziskave so bile usmerjene na proučevanje dejavnikov tveganja za razvoj azbestoze in malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Pri teh ljudeh so že identificirali nekatere genetske dejavnike tveganja za azbestozo. V letu 2013 je bila v sodelovanju z Univerzo v Edinburghu opravljena tudi raziskava celotnega genoma, s katero bi lahko identificirali nove genetske dejavnike tveganja za nastanek malignega mezotelioma. Intenzivno so preučevali tudi interakcije med genetskimi in okoljskimi dejavniki in njihov skupni vpliv na posameznikovo dovzetnost za nastanek bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu.</p> <p>Pri delavcih, ki so, oziroma so bili zaposleni v Salonit Anhovo, so redno organizirali odvzeme krvi za presejalno testiranje na topne mezotelinu sorodne peptide (SMRP). Te označevalce so spremljali tudi pri bolnikih pred, med in po zdravljenju s kemoterapijo in ugotovili, da SMRP omogočajo predvsem spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo. V letu 2013 so kljub omejenemu financiranju te raziskave razširili še na dva potencialna serumska označevalca, fibulin in survivin.</p> <p>Velik doprinos znanosti in potencial za uporabo v klinični praksi predstavljajo tudi rezultati raziskav genetskih dejavnikov, ki vplivajo na toksičnost zdravljenja s kemoterapijo in na preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom. Tako je članek o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na toksičnost kemoterapije pri malignem mezoteliomu bil s strani ARRS izbran za izjemen znanstveni dosežek slovenske znanosti v letu 2012 na področju medicine (ARRS).</p> <p>O novih znanstvenih spoznanjih in njihovem pomenu so raziskovalci poročali na domačih in mednarodnih zdravstvenih in strokovnih srečanjih, kar je zabeleženo v sistemu COBISS. V letih 2010 – 2013 so objavili kar 12 znanstvenih člankov s področja bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, kar lahko štejemo kot izjemen doprinos k znanosti. Izsledki teh raziskav pa so neposredno uporabni tudi v klinični praksi.</p> <p>Nova znanstvena spoznanja in njihov prenos v klinično prakso pa so neposredno pomembni tudi za sofinancerja, gospodarsko družbo Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., v kateri je bila oziroma je zaposlenih večina preiskovancev v raziskavi. Izsledki raziskave bodo namreč lahko pomembno vplivali ne samo na zgodnejše odkrivanje, ampak tudi na učinkovitejše zdravljenje bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja.</p>	
		Rezultati raziskav so neposredno pomembni tudi za sofinancersko organizacijo, gospodarsko družbo Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., saj je v njej bilo oziroma je zaposlenih večina preiskovancev v raziskavi.	

	Ocena	Menimo, da bodo izsledki raziskave lahko pomembno pripomogli k zgodnejšemu odkrivanju, k boljšemu sledenju in k učinkovitejšemu zdravljenju bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja. Ker je doma in v svetu poklicno ali okoljsko azbestu še vedno izpostavljeno veliko ljudi in breme azbestnih bolezni narašča, pa bodo ti rezultati zelo pomembni ne samo za gospodarstvo, ampak tudi za celotno družbo.
--	-------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

13. Izjemni dosežek v letu 2013¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

Interakcije med geni in med geni in okoljem pri azbestozi
Bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu, so med najbolj proučevanimi poklicnimi boleznimi, vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in azbestozo pa je jasno dokazana. Vendar pa je relativno malo znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko modificirajo posameznikovo dovzetnost za nastanek teh bolezni. Pokazali smo, da polimorfizmi kandidatnih genov, ki so vključeni v obrambo pred oksidativnim stresom, vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. S statističnim modeliranjem sočasnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov smo potrdili vzročne povezanosti med kumulativno izpostavljenostjo azbestu, genetskimi dejavniki in nastankom azbestnih bolezni. Naše ugotovitve bodo imele velik vpliv na bodoče raziskave poklicnih/okoljskih bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, saj kažejo, da je potrebno upoštevati sočasen vpliv genetskih in okoljskih dejavnikov.

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom
Cilj farmakogenetike v medicini je izboljšati diagnostiko, napoved poteka bolezni in učinkovitost zdravljenja pri bolniku glede na njegove genetske značilnosti. S proučevanjem interakcij med kliničnimi, genetskimi in okoljskimi dejavniki iščemo nove potencialne diagnostične in prognostične označevalce bolezni in odgovora na zdravljenje. Z našim delom in dosežki na tem področju področju redno seznanjamo zdravnike in druge zdravstvene delavce, farmacevte, učitelje in študente, bolnike in širše javnosti. Oktobra 2013 smo organizirali mednarodni simpozij »11th Golden Helix Pharmacogenomics Day«, delavnico »Pharmacogenetics in higher education«, za širšo javnost pa »Dan odprtih vrat Laboratorija za farmakogenetiko«. V novembru 2013 je bila na Televiziji Slovenija premierno prikazana dokumentarna oddaja Zdravje Slovencev – Farmakogenetika (režija Ita Obersnu, scenarij Katja Stamboldzioski), pri ustvarjanju katere smo sodelovali.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Medicinska

Vita Dolžan

fakulteta

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	14.4.2014
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2014/120

- ¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)
- ² 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](#)
- ³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ⁴ 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](#)
- ⁵ 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](#)
- ⁶ 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](#)
- ⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). 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 / 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](#)
- ¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priložitev/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2014 v1.03
F0-D7-2B-F7-EE-5E-59-BC-D5-5D-8E-48-67-39-82-40-1B-60-12-AE

Priloga 1

IZJAVA SOFINANCERJA APLIKATIVNEGA RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

1. Sofinancer (naziv in naslov)

Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., Anhovo; Vojkova ulica 1, 5210 Deskle

2. Vrednost sofinancerja za projekt L3-3648 **je znašala** 60.065,52 EUR,
(šifra projekta)
kar predstavlja 25,00 **% utemeljenih stroškov projekta.**

3. Sofinanciranje je bilo izvedeno (datum; obdobje): 1. 5. 2010 - 30. 4. 2013

4. Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja

Zap. št.	Rezultati (znanstvena dela, patenti, prenosi v prakso, programska oprema, kongresi, izvedena dela, razstave, itd.) ¹	Šifra ²
1.	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu [COBISS.SI-ID 29376473]	F.02
2.	Identifikacija serumskih označevalcev za zgodnje ugotavljanje malignega mezotelioma in spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje [COBISS.SI-ID 29611737]	F.02
3.	Identifikacija gensko-okoljskih interakcij, ki vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, poklicno izpostavljenih azbestu [COBISS.SI-ID 30775769]	F.02
4.	Identifikacija genetskih dejavnikov, ki vplivajo na toksičnost kemoterapije pri malignem mezoteliomu [COBISS.SI-ID 28755417] - izjemen znanstveni dosežek v letu 2012 na področju medicine (ARRS)	F.02
5.	Analiza celotnega genoma 96 vzorcev bolnikov z malignim mezoteliomom v sodelovanju z Wellcome Trust Clinical Research Facility, University of Edinburgh	F.02

¹ Navedite najpomembnejše rezultate (najmanj enega) raziskovanja. Največ 200 znakov vključno s presledki.

² Izberite ustrezno šifro (A-F) po Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov
<http://www.rrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>

Komentar:³

V celotnem obdobju izvajanja je aplikativni raziskovalni projekt potekal uspešno in v skladu z zastavljenimi cilji. Raziskovalci so redno obveščali Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., o rezultatih in poteku dela.

Raziskave so bile usmerjene na proučevanje dejavnikov tveganja za razvoj azbestoze in malignega mezotelioma pri ljudeh, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. Pri teh ljudeh so že identificirali nekatere genetske dejavnike tveganja za azbestozo. V letu 2013 je bila v sodelovanju z Univerzo v Edinburghu opravljena tudi raziskava celotnega genoma, s katero bi lahko identificirali nove genetske dejavnike tveganja za nastanek malignega mezotelioma. Intenzivno so preučevali tudi interakcije med genetskimi in okoljskimi dejavniki in njihov skupni vpliv na posameznikovo dovzetnost za nastanek bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu.

Pri delavcih, ki so, oziroma so bili zaposleni v Salonit Anhovo, so redno organizirali odvzeme krvi za presejalno testiranje na topne mezotelinu sorodne peptide (SMRP). Te označevalce so spremljali tudi pri bolnikih pred, med in po zdravljenju s kemoterapijo in ugotovili, da SMRP omogočajo predvsem spremljanje poteka bolezni in odgovora na zdravljenje s kemoterapijo. V letu 2013 so kljub omejenemu financiranju te raziskave razširili še na dva potencialna serumska označevalca, fibulin in survivin.

Velik doprinos znanosti in potencial za uporabo v klinični praksi predstavljajo tudi rezultati raziskav genetskih dejavnikov, ki vplivajo na toksičnost zdravljenja s kemoterapijo in na preživetje bolnikov z malignim mezoteliomom. Tako je članek o genetskih dejavnikih, ki vplivajo na toksičnost kemoterapije pri malignem mezoteliomu bil s strani ARRS izbran za izjemen znanstveni dosežek slovenske znanosti v letu 2012 na področju medicine (ARRS). O novih znanstvenih spoznanjih in njihovem pomenu so raziskovalci poročali na domačih in mednarodnih zdravstvenih in strokovnih srečanjih, kar je zabeleženo v sistemu COBISS. V letih 2010 – 2013 so objavili kar 12 znanstvenih člankov s področja bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, kar lahko štejemo kot izjemen doprinos k znanosti. Izsledki teh raziskav pa so neposredno uporabni tudi v klinični praksi.

Nova znanstvena spoznanja in njihov prenos v klinično prakso pa so neposredno pomembni tudi za sofinancerja, gospodarsko družbo Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., v kateri je bila oziroma je zaposlenih večina preiskovancev v raziskavi. Izsledki raziskave bodo namreč lahko pomembno vplivali ne samo na zgodnejše odkrivanje, ampak tudi na učinkovitejše zdravljenje bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja.

5. Ocena sofinancerja o pomenu oziroma vplivu rezultatov projekta za sofinancersko organizacijo⁴:

Rezultati raziskav so neposredno pomembni tudi za sofinancersko organizacijo, gospodarsko družbo Salonit Anhovo, gradbeni materiali, d.d., saj je v njej bilo oziroma je zaposlenih večina preiskovancev v raziskavi. Menimo, da bodo izsledki raziskave lahko pomembno pripomogli k zgodnejšemu odkrivanju, k boljšemu sledenju in k učinkovitejšemu zdravljenju bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, pri sedanjih oziroma nekdanjih delavcih tega podjetja. Ker je doma in v svetu poklicno ali okoljsko azbestu še vedno izpostavljeno veliko ljudi in breme azbestnih bolezni narašča, pa bodo ti rezultati zelo pomembni ne samo za gospodarstvo, ampak tudi za celotno družbo.

Datum:

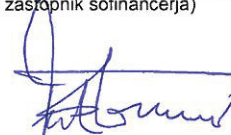
10.4.2014

Žig
SALONIT ANHOVO
gradbeni materiali, d.d.
2

Podpis:

dr. Tomaž Vuk

(zakoniti zastopnik sofinancerja)



³ Največ 3000 znakov vključno s presledki.

⁴ Podatek je obvezen. Največ 3000 znakov vključno s presledki.

Priloga 2

MEDICINA

Področje: 3.08 Javno zdravstvo (varstvo pri delu) – L3-3648

Dosežek 1: Interakcije med geni in med geni in okoljem pri azbestozi

Vir: Biomed Res Int. 2013;2013:405743. (IF 2.880)



Hindawi Publishing Corporation

Hindawi

BioMed Research International

Research Article

The Influence of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on the Risk of Asbestosis

A. Franko,¹ V. Dolžan,² N. Arnerić,¹ and M. Dodič-Fikfak¹

¹ Clinical Institute of Occupational Medicine, University Medical Centre, Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana, Slovenia

² Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia

Bolezni, povezane z izpostavljenostjo azbestu, so med najbolj proučevanimi poklicnimi boleznimi, vzročna povezava med izpostavljenostjo azbestu in azbestozo pa je jasno dokazana. Vendar pa je relativno malo znanega o genetskih dejavnikih, ki lahko modificirajo posameznikovo dovzetnost za nastanek teh bolezni.

Pokazali smo, da polimorfizmi kandidatnih genov, ki so vključeni v obrambo pred oksidativnim stresom, vplivajo na tveganje za nastanek azbestoze pri delavcih, ki so bili poklicno izpostavljeni azbestu. S statističnim modeliranjem sočasnih vplivov genetskih in okoljskih dejavnikov smo potrdili vzročne povezanosti med kumulativno izpostavljenostjo azbestu, genetskimi dejavniki in nastankom azbestnih bolezni.

Naše ugotovitve bodo imele velik vpliv na bodoče raziskave poklicnih/okoljskih bolezni povezanih z izpostavljenostjo azbestu, saj kažejo, da je potrebno upoštevati sočasen vpliv genetskih in okoljskih dejavnikov.

MEDICINA

Področje: 3.08 Javno zdravstvo (varstvo pri delu)

Dosežek 1: Gene-gene and gene-environment interactions in asbestosis

Vir: Biomed Res Int. 2013;2013:405743. (IF 2.880)



Hindawi Publishing Corporation

Hindawi

BioMed Research International

Research Article

The Influence of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on the Risk of Asbestosis

A. Franko,¹ V. Dolžan,² N. Arnerić,¹ and M. Dodič-Fikfak¹

¹ Clinical Institute of Occupational Medicine, University Medical Centre, Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana, Slovenia

² Pharmacogenetics Laboratory, Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia

Asbestos-related diseases are among the most extensively studied occupational diseases and the causal relationship between asbestos exposure and asbestosis has been proved. However, little is known about the genetic factors that may modify the individual's susceptibility to the development of these diseases.

We have shown that genetic polymorphism in genes coding for antioxidative enzymes influence the risk of developing asbestosis in workers occupationally exposed to asbestos. We have performed statistical modeling of interactions between genetic and environmental factors and confirmed the causal relationships between asbestos exposure, genetic factors and the risk of developing asbestosis.

The finding that genetic factors modify the relationship between cumulative exposure to asbestos and asbestosis will have a major impact on future research in the field of occupational / environmental diseases, because we have clearly shown that interactions between genetic and environmental factors have to be accounted for.

Priloga 3

MEDICINA

Področje: 3.08 Javno zdravstvo (varstvo pri delu)

Dosežek 2: posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom

Vir: <http://www.goldenhelix.org> in <http://ibk.mf.uni-lj.si/people/dolzan>

GoldenHelix
PHARMACOGENOMICS DAY
HOTEL GOLF
Bled, Slovenia
Thursday, 10th October, 2013

Further information and scientific program: <http://www.goldenhelixsymposium.org>

Organizing committee:
Vita Dolžan
University of Ljubljana, Faculty of Medicine,
Institute of Biochemistry, Ljubljana, Slovenia
Borut Peterlin
Clinical Institute of Medical Genetics,
University Medical Center Ljubljana, Slovenia
George P. Patrino
University of Patras, School of Health Sciences,
Department of Pharmacy, Patras, Greece

Pharmacogenetics in higher education
Workshop for high school and university lecturers
Faculty of Medicine, University of Ljubljana

Farmakogenetika v visokošolski izobrazbi
Delavnica za visokošolske učitelje
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

DAN ODPRTIH VRAT
Laboratorija za farmakogenetiko

Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani

ZDRAVJE SLOVENCEV
RADIO
TELEVIZIJA
SLOVENIJA

FARMAKOGENETIKA

19. 10. 2013
Delavnica, Medicinska fakulteta,
Korytkova 2, Ljubljana
Vstop je prost!

Co-organizers: Institute of Biomedical Research, Golden Helix Foundation, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Institute of Biochemistry, Ljubljana, Slovenia, University Medical Center Ljubljana, Slovenia, University of Patras, School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Patras, Greece, HD Connect, European Union

Cilj farmakogenetike v medicini je izboljšati diagnostiko, napoved poteka bolezni in učinkovitost zdravljenja pri posameznem bolniku glede na njegove genetske značilnosti. S proučevanjem interakcij med kliničnimi, genetskimi in okoljskimi dejavniki iščemo nove potencialne diagnostične in prognostične označevalce bolezni in odgovora na zdravljenje.

Z našim delom in dosežki na tem področju redno seznanjamo zdravnike in druge zdravstvene delavce, farmacevte, učitelje in študente, bolnike in širše javnosti.

Oktobra 2013 smo organizirali mednarodni simpozij »11th Golden Helix Pharmacogenomics Day«, delavnico »Pharmacogenetics in higher education«, za širšo javnost pa »Dan odprtih vrat Laboratorija za farmakogenetiko«.

V novembru 2013 je bila na Televiziji Slovenija premierno prikazana dokumentarna oddaja Zdravje Slovencev – Farmakogenetika (režija Ita Obersnu, scenarij Katja Stamboldzioski), pri ustvarjanju katere smo sodelovali.