

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2012/21

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-2180
Naslov projekta	Povezava genetskih, epigenetskih in fenotipskih značilnosti pri žrtvah samomora
Vodja projekta	27742 Alja Videtič Paska
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2011
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.09 Psihiatrija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.05
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.05 Druge medicinske vede

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek projekta²

SLO

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije vsako leto zaradi samomora umre milijon ljudi, samo v Evropi pa več kot 120.000. V Sloveniji je bilo v letu 2009 21,9 samomorov na 100.000 prebivalcev, kar nas uvršča med prvih deset

držav v svetu; v starostni skupini med 45 in 59 letom pa sodimo v sam vrh. Samomor je kompleksen fenomen, na katerega vplivajo tako dejavniki okolja kot tudi genetski dejavniki. Pomembno vlogo genetskih dejavnikov so potrdili s študijami na dvojčkih in posvojecih ter z družinskimi študijami. Dosedanje molekularno-genetske študije samomora kažejo na pomembno vlogo genetskega zapisa v genih za receptorje, transporterje in metabolizem živčnih prenašalcev. Najbolj raziskan je serotoninski sistem, ki dejansko nakazuje povezavo s samomorom in duševnimi motnjami. Mnogo manj raziskana in obetavna sta dopaminski in noradrenergični sistem ter tudi holesterolni sistem. V zadnjih letih se raziskave vse bolj obračajo proti nevrotrofinom, proteinom, ki so dogovorni za preživetje, razvoj in delovanje živčnih celic. Nekateri izmed njih so namreč tarče zdravil, ki jih uporabljajo pri zdravljenju duševnih motenj.

Za študij samomora so zelo zanimive razlike v genetskem zapisu (t.i. polimorfizmi) med posamezniki, saj le-te lahko tudi skupaj z epigenetskimi spremembami vplivajo na izražanje genov. V epigenetiki, pri študiju kompleksnih bolezni, pripisujejo velik pomen predvsem metilaciji DNA. Tako so pri različnih duševnih motnjah ugotovili razlike v metilaciji promotorjev v genih za RELN, BDNF, DRD2 in HTR2A.

Namen naše študije je bila združitev podatkov o epigenetiki in genotipu ter poiskati povezave s samomorom in s spremembami v duševnem stanju.

S pridobljenimi podatki, ki so obsegali tako fenotip kot tudi genotip in metilacijske vzorce, smo želeli zaobseči celovitejši vpogled ne samo v samomor, temveč tudi v različna duševna stanja, ter jih morda povezati z značilno kombinacijo genotipa in epigenetske spremembe. Rezultati raziskovalnega projekta so s tem prispevali tudi nove idejne smernice in potrdili nabor kandidatnih genov, ki imajo možni vpliv na različna duševna stanja človeka in predstavljajo dober potencial za nadaljnje raziskovanje morebitnih tarč za zdravila. Nenazadnje bi ugotovitve naše raziskave lahko v prihodnosti prispevale k izboljšanju prevencije samomorilnosti in tudi racionalnejši psihofarmakoterapiji duševnih motenj, ki povečujejo tveganje za samomorilno vedenje, ter bi s tem posledično tudi razbremenili državno zdravstveno blagajno.

ANG

According to World Health Organization every year, world-wide approximately one million people commit suicide, and only in Europe more than 120.000. In Slovenia we had suicide rate of 21.9 in the year 2009 which ranked us among the top ten countries with the highest suicide rates in the world; for the age group between 45 and 59 years we ranked among the top three.

Suicide is a complex phenomenon, influenced by environmental as well as by genetic factors. The importance of genetic factors was confirmed with studies on twins and adoptees, and on family studies. Molecular-genetic studies of suicide are suggesting important implication of genetic code in the genes for receptors, transporters and metabolism of neurotransmitters. The most studied is serotonergic system and it actually shows the association with suicide and psychiatric disorders. Much less were studied dopaminergic and noradrenergic systems, as well as cholesterol system that all fail show such promising results. In the past years the research is more interested in neurotrophins, the proteins that induce cell survival, development and function. Some of them are already drug targets for psychiatric disorders.

For molecular-genetic studies of suicide the polymorphisms are very interesting, since they can together with epigenetic changes influence gene expression. In epigenetics, when studying complex diseases, important role has been ascribed to DNA methylation. Namely, differences in promoter methylation of the genes RELN, BDNF, DRD2 and HTR2A have been determined in distinct psychiatric

states.

The purpose of our project was analysis of the data on genetics and epigenetics, and its combinations, and further linking to suicide and certain psychiatric states. Gathered data of phenotype and genotype together with methylation, could make a broader and integrated insight into suicide and different psychiatric states and could enable linking them to a certain combination of genotype and epigenetic change. Result of the research project a proposal of new guidelines and determination of new candidate genes that might have potential influence on different psychiatric states and therefore represent good potential for further investigations of possible drug targets. Nevertheless, the findings of our research would contribute to the improvement of suicide prevention and more rational psycho pharmacotherapy of mental disorders which increase the risk of suicidal behaviour and would consecutively disburden national health budget.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Program našega raziskovalnega projekta je bil razdeljen na dva sklopa, ki sta se med seboj vsebinsko dopolnjevala:

- 1) analiza splošnih demografskih podatkov, genotipizacija in določanje epigenetskih značilnosti;
- 2) združevanje demografskih podatkov, rezultatov genotipizacije in rezultatov epigenetskih značilnosti.

Hipoteza, ki smo si jo pri delu postavili, je bila, da igrajo poleg okoljskih dejavnikov tako genetski kot tudi epigenetski dejavniki pomembno vlogo pri občutljivosti na samomor in pri različnih duševnih stanjih. Zato smo predvideli, da bomo pri analizi vseh podatkov, torej genotipov, metilacije in podatkov o duševnem stanju osebe ter okolju, ki jo obdaja, dobili sliko, ki nam bo pokazala, kako se osebe v različnih duševnih stanjih med seboj razlikujejo in kateri izmed testiranih dejavnikov je pomemben pokazatelj povišanega tveganja za samomor.

V raziskovalnem projektu smo tako na že izolirani DNA iz približno 100 žrtev samomora opravili genotipizacijo in statistično analizo. Za postopek genotipizacije smo uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR, angl. Polymerase Chain Reaction) v kombinaciji z analizo dolžin restrikcijskih fragmentov (RFLP, angl. Restriction Fragment Length Polymorphism) in RT-PCR (PCR v realnem času).

Opravili smo analize na vseh predvidenih genetskih označevalcih. Preiskani polimorfizmi serotoninskega sistema so bili: HTR1A, polimorfizem -1019C>G; HTR2C, polimorfizem 68G>C; polimorfizmi v genu za triptofan hidroksilazo 2 (TPH2), ki so locirani tudi v enem izmed haploblokov (polimorfizma v intronu 5 rs1843809 in rs1386493, polimorfizma 5' regulatorni promotorski regiji rs4131348 in rs11178997 ter funkcijski polimorfizem Arg441His). Iz družine nevrotrofinov: možganski nevrotrofni faktor (angl. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), polimorfizem Val66Met, povezan z depresijo (v možganih samomorilcev so ugotovili znižano izražanje njegove mRNA) in nevrotrofinski receptor p75NTR (NGFR) povezan s poskusom samomora in depresijo (izbrani polimorfizmi rs2072446, rs741071, rs734194, rs741072, rs7219709, rs7224806). Redko preiskovani peptidni hormon holecistokinin (CCK), genotip -196AA (rs1799923), povezan s samomorilnostjo pri moških ter še izbrana polimorfizma iz 3'-regije (rs11571842 in rs13069836). Veliki ekstracelularni protein matriksa, relin (RELN), povezan s shizofrenijo, bipolarno motnjo in depresijo (polimorfizmi rs2965087, rs362691 in rs73414759). Ter ključni gen za razgradnjo kateholaminov, katehol-O-

metil transferaza (COMT), polimorfizem Val158Met.

Vzorci so bili zbrani neodvisno od spola, starosti in diagnoze. Za analizo smo uporabili splošne demografske podatke ter tudi opravljene psihološke avtopsije žrtev samomora. Psihološke avopsije so bile opravljene s pomočjo pol-strukturiranega intervjuja z uporabo principov psihološke avtopsije. Intervju je bil sestavljen iz 7 glavnih sklopov vprašanj, skupin vprašanj je bilo 6 (v vsaki skupini je od 1 do 17 vprašanj). Glavni sklopi vprašanj: demografski podatki, zdravstveno stanje, navade in razvade, prejšnje samopoškodbeno vedenje, lastnosti / značilnosti v življenju v otroštvu in kasneje v življenju (impulzivnost in depresivnost), negativni življenjski dogodki, podatki o samomoru (način, čas, kraj, poslovilno pismo,...).

S statistično obdelavo podatkov pridobljenih z analizo genetskih polimorfizmov, smo ugotavljali razlike v porazdelitvi genotipov in alelov med posameznimi skupinami žrtev samomora, ki smo jih določili glede na demografske podatke in ostale psihološke kazalce. Uporabili smo programski paket SPSS 19.0.0. Z izračunom dvostranskega hi-kvadrat (χ^2) testa ali dvostranskega Fisherjevega eksaktnega testa smo ugotavljali, ali je razlika med opaženimi in pričakovanimi frekvencami genotipov ali alelov naključna ali statistično pomembna. Statistično značilnost rezultatov smo določili na podlagi vrednosti P ter kot statistično značilne obravnavali rezultate z vrednostjo P, manjšo od 0,05 (manj kot 5-odstotno tveganje). Na podoben način smo naredili tudi analizo metilacijskih vzorcev v posameznih skupinah žrtev samomora.

Z izračunom Hardy-Weinbergovega ravnotežja smo v preiskovani populaciji preverili, ali so frekvence alelov in razmerje genotipov v populaciji konstantne iz generacije v generacijo. Uporabili smo program, dostopen na svetovnem spletu.

Ključne ugotovitve in znanstvena spoznanja našega dela lahko povzamemo, da razlike v porazdelitvi genotipov in različnih vzorcev metilacije v nekaterih primerih obstajajo, ko med seboj primerjamo žrtve samomora z različnimi duševnimi stanji in različnimi metodami samomora (nasilne in nenasilne metode).

Rezultati naše študije kažejo, da so v preiskovanem genu za HTR2A, polimorfizmu -1019C>G, osebe z genotipom CC bile podvržene več stresnim dogodkom v mesecu pred samomorom kot skupina oseb z genotipom CG ali GG. Za gen TPH2 smo ugotovili, da so nekateri preiskovani polimorfizmi povezani s samomorom in z alkoholom povezanim s samomorom ter tudi agresivnim in impulzivnim vedenjem. Za gen HTR2C povezav nismo ugotovili.

Analiza funkcijskega polimorfizma v genu za BDNF je pokazala, da je frekvenca združenih genotipov Met/Met in Met/Val v primerjavi s homozigoti z genotipom Val/Val statistično značilno različna med ženskimi žrtvami samomora in med ženskimi žrtvami samomora, ki so uporabile nasilno metodo samomora ter med tistimi, ki so doživele stresni dogodek v življenju. Za receptor p75NTR smo analizo rezultatov opravili, kjer smo ugotovili nekaj manj značilnih razlik. Za gen BDNF smo pogledali tudi metilacijo promotorja ter globalno metilacijo in ugotovili, da vzorci metilacije igrajo vlogo pri samomoru.

Analiza polimorfizmov v genu za CCK je pokazala statistično značilne razlike med osebami, ki so storile samomor z nasilno metodo v primerjavi s tistimi, ki so za samomor izbrali nenasilno metodo samomora.

V genu za RELN smo pokazali povezanost samomora pri ženskah s funkcijskim polimorfizmom Val997Leu (rs7341475). Za druga dva preiskovana polimorfizma povezave s samomorom nismo našli.

Funkcijski polimorfizem gena za COMT je pokazal povezanost z nasilno metodo samomora. Pokazali smo, da je lahko genotip Met/Met zaščitni dejavnik proti samomoru.

Z ugotovljenimi rezultati študije smo tako uspešno podprli nekatere že obstoječe povezave s samomorom, kot tudi pokazali nekatere nove. Pridobljeni podatki so zelo pomembni pri potrjevanju do sedaj znanih kandidatnih genov, ki so vpleteni v samomor ter seveda pri identifikaciji novih kandidatnih genov. Končni učinek tovrstnega raziskovalnega dela predstavlja kamenček v mozaiku, ki bo morda v prihodnosti igral pomembno vlogo pri individualni terapiji bolezni, ter nenazadnje pri odločanju glede farmakoterapije. Zaenkrat sicer ostajamo le v raziskovalnih vodah, vendar težimo k študijam, ki bi v prihodnosti omogočile tudi aplikacijo v praksi.

Sodelovanje s tujimi partnerji:

V sklopu projekta smo delo podprli tudi s sodelovanjem z bilateralnim projektom Slovenija-Hrvaška. Skupaj smo opravili analize genov COMT in BDNF na žrtvah samomora in kontrolah. Rezultat tega sodelovanja sta dva članka objavljena v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva 3,171 in 3,740.

Določanje metilacije DNA smo opravili v sodelovanju s Švico (Univerza v Ženevi) in Italijo (Univerza v Molisu). Opravili so metilacijo promotorja gena BDNF in globalno metilacijo. Delo smo objavili v skupni mednarodni publikaciji s faktorjem vpliva 10,782.

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

Realizacijo zastavljenega projekta ocenjujemo kot izredno uspešno. Odgovorili smo namreč na zastavljeno hipotezo, da sta poleg okolja za samomor pomembna tudi vpliva genetskih in epigenetskih dejavnikov, ter da preplet vseh skupaj lahko postane pomemben pokazatelj povišanega tveganja za samomor.

S pridobljenimi podatki, ki so obsegali tako fenotip kot tudi genotip in metilacijske vzorce, smo dobili celovitejši in globlji vpogled tako v samomor kot tudi v različna psihična stanja. Rezultati raziskave tako lahko predstavljajo tudi nove idejne smernice in širijo nabor kandidatnih genov, ki imajo možni vpliv na različna psihična stanja človeka in morda predstavljajo dober potencial za nadaljnje raziskovanje morebitnih tarč za zdravila.

V toku projekta smo opravili genotipizacijo in statistično analizo na vseh zbranih vzorcih žrtev samomora za gene HTR1A in HTR2C (po 1 polimorfizem), TPH2 (3 polimorfizmi), COMT (1 polimorfizem), BDNF (1 polimorfizem), RELN (3 polimorfizmi), CCK (3 polimorfizmi) in NGFR (6 polimorfizmov).

Analizo metilacijskih vzorcev, tako promotorja kot globalno, smo opravili za gen BDNF.

Skupno smo do oddaje končnega poročila za projekt objavili 8 publikacij v mednarodnih revijah s faktorjem vpliva. Nekaj publikacij je v fazi oddaje.

Poleg člankov je bila analiza polimorfizmov v genu za RELN predmet uspešno opravljene diplomske naloge.

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

Pri projektu sprememb ni bilo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek

1.	COBISS ID	26684633	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Povišana metilacija promotorja BDNF v Wernikovem področju možgan pri žrtvah samomora	
		<i>ANG</i> Increased BDNF promoter methylation in the wernicke area of suicide subjects	
	Opis	<i>SLO</i> Možganski nevrotofni faktor (BDNF) igra ključno vlogo v patofiziologiji samomorilnega vedenja. Namen raziskave je bil ugotovitev vpliva metilacije DNA na izražanje BDNF pri žrtvah samomora. Ugotovili smo, da je metilacija DNA specifičnih CpG otokov v promotorju/eksonu IV BDNF statistično značilno povišana pri žrtvah samomora v primerjavi s kontrolami. Srednja mera metiliranosti v CpG otokih je bila vedno manj kot 12,9% pri kontrolah, v 13 od 44 žrtvah samomora pa je bila med 13,1% in 34,2%. Višja raven metilacije se je vedno skladala z nižjo ravniyo mRNA BDNF.	
		<i>ANG</i> Context: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a pivotal role in the pathophysiology of suicidal behavior and BDNF levels are decreased in the brain and plasma of suicide subjects. So far, the mechanisms leading to downregulation of BDNF expression are poorly understood. Objectives: To test the hypothesis that alterations of DNA methylation could be involved in the dysregulation of BDNF gene expression in the brain of suicide subjects. Design: Three independent quantitative methylation techniques were performed on postmortem samples of brain tissue. BDNF messenger RNA levels were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. Setting: Academic medical center. Patients or Other Participants: Forty-four suicide completers and 33 nonsuicide control subjects of white ethnicity. Main outcomemeasures: The DNA methylation degree at BDNF promoter IV and the genome-wide DNA methylation levels in the brain's Wernicke area. Results: Postmortem brain samples from suicide subjects showed a statistically significant increase of DNA methylation at specific CpG sites in BDNF promoter/exon IV compared with nonsuicide control subjects (P < .001). Most of the CpG sites lying in the -300/+500 region, on both strands, had low or nomethylation, with the exception of a few sites located near the transcriptional start site that had differential methylation, while genome-wide methylation levels were comparable among the subjects. The mean methylation degree at the 4 CpG sites analyzed by pyrosequencing was always less than 12.9% in the 33 nonsuicide control subjects, while in 13 of 44 suicide victims (30%), the mean methylation degree ranged between 13.1% and 34.2%. Higher methylation degree corresponded to lower BDNF messenger RNA levels. (Abstract truncated at 2000 characters)	
	Objavljeno v	American Medical Association; Archives of general psychiatry; 2010; Letn. 67, št. 3; str. 258-267; Impact Factor: 10.782; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.129; A": 1; A': 1; WoS: VE; Avtorji / Authors: Keller Simona, Videtič Alja, Balažic Jože, Marušič Andrej	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	27184089	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Povezava med polimorfizmom v genu za možganski nevrotofni faktor (BDNF Val66Met) in samomorom	
		<i>ANG</i> The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide	
		Možganski nevrotofni faktor (BDNF) sodeluje pri odgovoru na stres. Za funkcijski polimorfizem Val66Met je bilo ugotovljeno, da vpliva na razvoj depresije povezane z učinki stresa in zlorab v otroštvu ter na samomorilno vedenje v različnih psihopatologijah. V študiji smo preučevali učinek Val66Met na samomor in vpliv stresnih dogodkov v otroštvu. V študijo smo	

Opis	SLO	vključili 560 vzorcev, od tega 359 žrtev samomora in 201 kontrolo. Ugotovili smo podobne frekvence polimorfizma Val66Met med žrtvami samomora in kontrolami. Združena Met/Met in Met/Val genotipa lahko predstavljata dejavnik tveganja za nasilni samomor pri ženskah in samomor pri žrtvah izpostavljenim stresu v otroštvu. Pri tem je potrebno povedati, da je bila skupina žrtev samomora, ki so bile izpostavljene travmam v otroštvu, majhna. Naši rezultati kažejo na pomembno vlogo BDNF pri občutljivosti na samomor.	
	ANG	Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mediates neural plasticity, mood, different behaviours, and stress response. A functional BDNF polymorphism (BDNF Val66Met) was reported to influence the effects of stressful life events or childhood adversity on depression and suicidal behaviour in various psychopathologies. The study evaluated the association between BDNF Val66Met variants and suicide, committed with violent or non-violent methods, in victims with or without stressful childhood experience. Methods: BDNF Val66Met polymorphism was genotyped on 560 DNA samples from 359 suicide victims and 201 control subjects collected on autopsy from unrelated Caucasian subjects and subdivided according to gender, method of suicide, and influence of childhood adversity. Results: A similar frequency of BDNF Val66Met variants was found between all included suicide victims and the control groups, and also between the male groups. The frequency of the combined Met/Met and Met/Val genotypes and the homozygous Val/Val genotype was significantly different between the female suicide victims and female controls, between the female suicide victims who used violent suicide methods and female controls, and between all included suicide victims with or without stressful life events. The combined Met/Met and Met/Val genotypes contributed to this significance. Limitation: A small group of suicide victims with available data on childhood adversity was studied. Conclusions: The combined Met/Met and Met/Val genotypes of the BDNF Val/Val variant could be the risk factor for violent suicide in female subjects and for suicide in victims exposed to childhood trauma. These results confirm a major role of BDNF in increased vulnerability to suicide.	
	Objavljeno v	Elsevier/North-Holland; Journal of affective disorders; 2011; Vol. 128, issue 3; str. 287-290; Impact Factor: 3.740; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.129; A'': 1; A': 1; WoS: RT, VE; Avtorji / Authors: Pregelj Peter, Nedić Gordana, Videtič Alja, Zupanc Tomaž, Nikolac Matea, Balažič Jože, Tomori Martina, Komel Radovan, Muck Seler Dorotea, Pivac Nela	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	28292313	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Povezava med polimorfizmom katehol-O-metil-transferaze Val ^[sup] 108/158Met in samomorom	
	ANG	The association between catechol-O-methyl-transferase Val ^[sup] 108/158Met polymorphism and suicide	
Opis	SLO	En izmed kandidatnih genov za študij samomora je tudi gen, ki je vključen v razgradnjo kateholaminov in kodira gen za katehol-O-metil-transferazo (COMT). Gen ima funkcijski polimorfizem, tranzicijo G v A, katere posledica je substitucija aminokislina valin (Val) v metionin (Met) na poziciji 158 (COMT Val(108/158)Met; rs4680), ki je bil povezan s psihiatričnimi motnjami, katerih značilnost je povišano samomorilno vedenje. Kot prvi smo na kavkaških vzorcih ugotavljali povezavo med žrtvami samomora in polimorfizmom COMT Val(108/158)Met. Analizo smo opravili na 356 žrtvah samomora in 198 kontrolah. Statistično značilne razlike v porazdelitvi COMT Val(108/158)Met varianat (genotipi, aleli in nosilci Val) smo ugotovili le za moške, in sicer med kontrolami in žrtvami samomora ($p = 0,018$; $p = 0,031$; $p = 0,005$) ter kontrolami in naslinimi žrtvami samomora ($p =$	

		0,026; p = 0,042; p = 0,010). Vrednost R standardnega reziduala je pokazala, da je genotip Met/Met (R = 2,03) v kontrolni skupini doprinesel k statistični razliki. V nasprotju z moškimi, pri ženskih kontrolah in žrtvah samomora, nismo ugotovili statistično značilnih razlik; poleg tega je bila statistična moč pod željeno 0,800 (razpon 0,161-0,680). Tudi logistična regresija je potrdila statistično značilne razlike. Naši rezultati so torej pokazali povišano prisotnost genotipa Met/Met v moških kontrolah v primerjavi z žrtvami samomora, s čimer nakazujejo, da je ta genotip COMT Val(108/158) Met lahko zaščitni dejavnik pred samomorom.
	ANG	One of the candidate genes for suicide is also a gene in the pathway for catecholamine degradation encoding an enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT). It harbors a common functional polymorphism, a G to A nucleotide transition resulting in amino acid substitution from valine (Val) to methionine (Met) at position 158 (COMT Val(108/158) Met; rs4680) that has been associated with psychiatric disorders characterized with an increased risk of suicidal behavior. We have performed the first study on Caucasian population examining the association between completed suicide and the COMT Val(108/158) Met polymorphism. The study population consisted of 356 suicide victims and 198 control subjects. Significant difference in COMT Val(108/158) Met variants (genotypes, alleles and Val carriers) distribution was found only in male groups, between controls and suicide victims (p = 0.018; p = 0.031; p = 0.005), and between controls and violent suicide victims (p = 0.026; p = 0.042; p = 0.010). The R value from the standardized residuals revealed that the Met/Met genotype (R = 2.03) in the control group contributed to these significant differences. In contrast to male subjects, no significant differences in the frequency of the COMT Val(108/158) Met variants were detected between female control and female suicide groups; however the POC (range 0.161-0.680) was below the desired 0.800. In addition, the logistic regression analysis confirmed these significant differences. In conclusion, our results showed the overrepresentation of the Met/Met genotype in male control subjects compared to male suicide victims, suggesting that this genotype of the COMT Val (108/158) Met might be a protective factor against suicide.
	Objavljeno v	Blackwell Pub.; Genes, brain and behavior; 2011; Vol. 10, issue 5; str. 565-569; Impact Factor: 4.061; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.171; A': 1; WoS: CN, RU; Avtorji / Authors: Pivac Nela, Pregelj Peter, Nikolac Matea, Zupanc Tomaž, Nedić Gordana, Muck Seler Dorotea, Videtič Alja
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	25585625 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Promotorski in funkcijski polimorfizem v genu za HTR2C in samomor ANG Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims
	Opis	SLO V Evropi tvorijo države z najvišjim samomorilnim količnikom tako imenovano J-krivuljo, ki se začne na Finskem in se raztegne vse do Slovenije – države z enim izmed najvišjih samomorilnih količnikov na svetu. Do sedaj je bila najmočnejša povezava pokazana za samomor in gene serotoninske signalne poti. Funkcijski polimorfizem 68G>C (Cys23Ser) in promotorski polimorfizem -995G>A v serotoninskem receptorju 2C (HTR2C) sta že bila preiskovana, vendar povezava s samomorom še ni bila potrjena. Metode: Študija je zajemala 334 žrtev samomora in 211 kontrol iz Slovenije, za katere smo genotipizacijo opravili s standardnimi metodami. Rezultati: V primeru polimorfizma -995G>A nismo našli povezave s samomorom. Našli pa smo jo, ko smo študirali populacijo žensk in polimorfizem 68G>C. Statistično značilne rezultate smo dobili tudi ko smo proučevali alele v združeni moški in ženski populaciji. Našli smo prebitek genotipa GG in alela G. Kljub temu pa nismo našli povezave za moško

		poupacijo. Analiza haplotipov v ženski populaciji je pokazala mejno povezanost med haplotipom G-C in samomorom. Zaključek: Rezultati študije kažejo možno vpletenost gena za HTR2C v samomor.
	ANG	In Europe, the countries with the highest suicide rates form a so-called J-curve, which starts in Finland and extends down to Slovenia-a country with one of the world's highest suicide rates. So far, the strongest association between suicide and genes has been shown for the serotonergic system. A functional polymorphism 68G>C (Cys23Ser) and a promoter polymorphism- 995G>A of serotonin receptor 2C (HTR2C) have already been investigated, but no associations with suicide were determined. In the present study 334 suicide victims and 211 controls of Slovenian origin were genotyped for the above-mentioned polymorphisms using standard methods. In the case of the polymorphism-995G>A no association with suicide was found. However, a significant association was observed between female suicide victims and polymorphism 68G>C. The significance remained when we combined alleles of female and male populations. An excess of GG genotype and allele G was observed. However, no statistically important differences were present when only males were analyzed. Haplotype analysis on female population showed marginal association of haplotype GCwith suicide. The present study speaks forthe plausible implication of the HTR2C in suicide susceptibility.
Objavljeno v		Blackwell Pub.; Genes, brain and behavior; 2009; Issue 5, Vol. 8; str. 541-545; Impact Factor: 3.795;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.186; A': 1; WoS: CN, RU; Avtorji / Authors: Videtič Alja, Peternej Tina Tinkara, Zupanc Tomaž, Balažic Jože, Komel Radovan
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine^Z

	Družbenoekonomsko relevantni dosežki	
1.	COBISS ID	27538649 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Vpletenost epigenetskih mehanizmov v nevrobiologijo posttravmatske stresne motnje</p> <p>ANG Possible involvement of epigenetic mechanisms in the neurobiology of PTSD</p>
	Opis	<p>SLO Za diagnosticiranje posttravmatske stresne motnje (PTSM) mora biti izpolnjen pogoj izpostavitve bolnika stresnemu dogodku. Razmerje med stresnim dogodkom in nevrobiološkimi spremembami povezanimi s PTSM je slabo razumljeno. Simptomi PTSM odslikavajo s stresom povzročene spremembe v nevrobiološkem sistemu, ki so posledica neustrezne nevrobiološke prilagoditve sistema na izpostavljenost močnim stresorjem. Poskusi, da bi povezali različne nevrobiološke spremembe s točno določenimi značilnostmi PTSM, potekajo, vendar pa zaenkrat še ni jasno ali določene nevrobiološke spremembe pri PTSM odslikavajo že prej obstoječo ranljivost ali so posledica izpostavitve stresorju. Znano je, da imajo dogodki v zgodnjem otroštvu trajne učinke na strukturo in funkcijo osrednjega živčnega sistema. To 'razvojno programiranje', v katerega naj bi bili kot mediatorji vključeni glukokortikoidni hormoni, vpliva na poznejši odgovor organizma na stresorje. Pred kratkim so bile ugotovljene epigenetske razlike v promotorju glukokortikoidnega receptorja specifičnega za živčne celice med žrtvami samomora z zlorabami v otroštvu ter tistimi brez zlorab. Spremembe v glukokortikoidnem sistemu naj bi bile povzročene s tkivno-specifičnimi spremembami v izražanju genov. Izgleda, da epigenetski mehanizmi ob genetski občutljivosti utegnejo igrati pomembno vlogo v procesu od izpostavljenosti stresorjem do razvoja</p>

		PTSM.
	ANG	<p>Exposure to a traumatic event is required for the diagnosis of posttraumatic stress disorder (PTSD). It was first suggested that PTSD represents a normative response to exposure to extreme stressors, but it soon became evident that only a minority of individuals who experience a traumatic event will develop the disorder. However, the relation between psychopathological events, the phenomenology of the trauma, and neurobiological changes related to PTSD is not totally understood. The symptoms of PTSD are believed to reflect stress-induced changes in neurobiological systems representing an inadequate adaptation of neurobiological systems to exposure to severe stressors. Attempts are made to relate different neurobiological changes to the specific features represented in PTSD. It is not clear whether certain neurobiological changes in PTSD reflect preexisting vulnerability or consequences of trauma exposure. It is known that early life environmental events have persisting effects on central nervous tissue structure and function, a phenomenon called "developmental programming." Further it is known that glucocorticoid hormone mediators may be involved in this process. It was suggested that changes in the glucocorticoid system are mediated by tissue-specific changes in gene expression. Recent studies suggest that epigenetic mechanisms may play an important role in the interplay between stress exposure and genetic vulnerability. In preclinical studies it was first suggested that epigenetic mechanisms may be involved in the modulation of gene expression in response to stressful stimuli. Recently, epigenetic differences in a neuron-specific glucocorticoid receptor (NR3C1) promoter between postmortem hippocampus obtained from suicide victims with a history of childhood abuse and those from either suicide victims with no childhood abuse or controls were found, indicating the involvement of these mechanisms in human adaptation to stress. (Abstract truncated at 2000 characters)</p>
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v	Ios Press; Coping with posttraumatic stress disorder in returning troops; 2010; Str. 3-12; Avtorji / Authors: Pregelj Peter, Videtič Alja
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
2.	COBISS ID	247452672 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Knjiga povzetkov ANG Book of abstracts
	Opis	SLO Organizacija srečanja Slovenskega biokemijskega društva in Slovenskega genetskega društva z mednarodno udeležbo ANG Organisation of the Meeting of Slovenian Biochemical Society and Genetic Society of Slovenia with international participation
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	Slovenian Biochemical Society; Genetic Society of Slovenia; 2009; 243 str.; Avtorji / Authors: Goličnik Marko, Bavec Aljoša
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela
3.	COBISS ID	29486297 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Geni in kanabis ANG Genes and cannabis
		Raba psihoaktivnih snovi sega daleč nazaj v človeško zgodovino. Razlogi, ki posameznika ali skupino privedejo do uživanja, so kompleksni in raznoliki ter obsegajo vpliv več različnih dejavnikov, od socialnega okolja pa vse do genetskega zapisa, ki ga človek nosi v jedrih svojih celic. Znanstvene

Opis	SLO	<p>raziskave odvisnosti, tako od dovoljenih kot od nedovoljenih drog, so na podlagi številnih študij pokazale, da so v razvoj odvisnosti vključeni številni dejavniki, ki zaradi seštevka skupnega učinka končno privedejo v odvisnost. Za razvoj odvisnosti torej prisotnost enega samega dejavnika ni dovolj, tako predvidevamo, da je ključna kombinacija več različnih dejavnikov.</p> <p>Med dovoljenimi drogami sta v svetu najbolj razširjeni alkohol in nikotin, med nedovoljenimi pa indijska konoplja (<i>Cannabis indica</i>), ki jo imenujemo tudi marihuana ali kanabis. Raba slednje je zaradi svojega učinkovanja, sproščanja in evforije, najpogostejša med mladimi, predvsem moškimi. Z vidika socialnih dejavnikov je dokazano, da je uživanje indijske konoplje tesno povezano s slabimi učnimi uspehi, zgodnjim opuščanjem šolanja in znižanim izobrazbenim dosežkom uživalcev. Poleg tega je uporaba te droge tesno povezana s povišanim tveganjem za razvoj duševnih bolezni, predvsem shizofrenije. Prav slednja predstavlja enega izmed ključnih razlogov za poglobljeni študij aktivne učinkovine indijske konoplje ter njenega učinka na osrednji živčni sistem in gene.</p>	
	ANG	<p>Use of psychoactive substances goes way back in human history. Reasons for individuals or groups that lead to use are complex and versatile, and are combined of many different factors, from social environment to genetic background. Scientific studies of addiction from legal and illegal drugs showed that in the development of addiction are included various factors, which because of their combined effects lead to addiction. For the development of addiction only one factor is not enough, so we assume there has to be a combination of more.</p> <p>Among legal drugs alcohol and nicotine are the most abundant in the world, and among illegal cannabis (<i>Cannabis indica</i>), also known as marijuana. Use of cannabis is because of its effects, relaxation, and euphoria very popular among young, especially men. From the view of social factors is use of cannabis tightly associated with poor education outcome. Beside that it is also linked to increased risk for development of psychiatric disorders, especially schizophrenia. The latter is therefore one of the key reasons for in-depth studies of the cannabis and its active substance on central nervous system.</p>	
	Šifra	F.35 Drugo	
	Objavljeno v	Kvarkadabra - društvo za tolmačenje znanosti; Kvarkadabra pri zdravniku; 2011; Str. 99-106; Avtorji / Authors: Videtič Alja	
	Tipologija	1.17 Samostojni strokovni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji	
4.	COBISS ID	29475801	Vir: COBISS.SI
Opis	Naslov	SLO	Bolečina - kakšna je vloga genov?
		ANG	Behind pain: Genetics
		SLO	<p>Poleg okoljskih dejavnikov številne različne študije, od živalskih modelov do kliničnih in družinskih, podpirajo pomembno vlogo genetskega ozadja in epigenetskih dejavnikov pri variabilnosti odgovora na bolečino. Zaenkrat točnih mehanizmov doživljanja bolečine in njenega prenosa po osrednjem živčnem sistemu še ne poznamo. Kljub temu pa podatki kažejo, da naj bi ključno vlogo igralo (ne)uravnavanje in neravnotežje živčnih prenašalcev serotonina in norepinefrina. Oba živčna prenašalca imata kompleksne signalne poti, ki so sestavljene iz številnih receptorjev, avtoreceptorjev, transporterjev in encimov. Pred kratkim so ugotovili razlike pri doživljanju bolečine med posamezniki, ki je bilo podprto z vplivom trialelnega polimorfizma v genu za serotoninski transporter. V osrednjem živčnem sistemu se nahaja še ena pomembna skupina proteioev, nevrotrofini, ki uravnavajo celično rast in preživetje, diferenciacijo, apoptozo in rekonstruiranje citoskeleta. Napačno uravnavanje možganskega</p>

	<p>neurotrofnega faktorja je bilo prisotno pri posameznikih z nezgodno poškodbo možgan in posttravmatsko stresno motnjo, ki ju je kronična bolečina spremljala kot eden izmed kliničnih znakov.</p> <p>Genomika ima obetaven potencial, ki naj bi doprinesel k razumevanju mehanizmov in nadzora bolečine. Z modernimi laboratorijskimi tehnikami, ki nam omogočajo identifikacijo genov z mapiranjem, pregledovanjem celotnega genoma ali pa asociacijskimi študijami posameznih genov, ki naj bi bili odgovorni za bolečinske motnje, bomo ključne gene morda odkrili kmalu. Znanje o ključnih igralcih – genih – pa odpira še eno pomembno polje – osebno medicino, s katero bi lahko izboljšali učinkovitost obvladovanja bolečine in znižanje stranskih učinkov zdravljenja.</p>
ANG	<p>Extensive number of different studies, from animal models to clinical and family studies, supports an important role of genetic background and epigenetic factors besides the effects of environmental milieu on the variability of pain response. So far precise mechanisms of pain perception and transmission in the central nervous system have not been fully understood. However, comprehensive data imply that the disinhibition and imbalance of the neurotransmitters serotonin and norepinephrine might play the key roles. Both neurotransmitters have complex pathways, comprised of numerous receptors, autoreceptors, transporters and enzymes. Recently it has been shown that clinically relevant inter-individual differences in pain perception and regulation are importantly influenced by a tri-allelic polymorphism in serotonin transporter gene. In the central nervous system there is another important group of proteins, neurotrophins, that regulate cell growth and survival, differentiation, apoptosis, and cytoskeleton restructuring. Dysregulation of brain-derived neurotrophic factor has been found in individuals with traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder, with chronic pain as one of common clinical features.</p> <p>Genomics has a promising potential to contribute to advances in the elucidation of pain mechanisms and control. With modern laboratory techniques that enable identification of candidate genes by linkage mapping, whole-genome association and single gene association studies, genes responsible for different pain disorders could be pointed to in the near future. Knowledge of the genetic factors could further support another important issue – personalized medicine – which could improve efficacy of pain management and lower adverse event profiles.</p>
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje
Objavljeno v	Interactive Media Institute; Wounds of war IV; 2011; Str. 17; Avtorji / Authors: Videtič Alja
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Vse pomembne rezultate smo navedli v točkah 7 in 8.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Samomor je za raziskovanje zelo zanimiv, saj predstavlja tabu temo, o kateri se malo ve in še manj govori. Poleg tega je samomor tesno prepleten z duševnimi boleznimi, kar uporabnost njegovega študija še povečuje tako s stališča bazičnih kot tudi aplikativnih raziskav. Samomor je večplastni fenomen in prav zato je analiziranje samomora z več različnih vidikov nujno. Večina dosedanjih študij se je omejevala na ocenjevanje in raziskovanje posameznih

dejavnikov tveganja za samomor. Globalna ocena dejavnikov tveganja, predvsem pa sovpilovanja med njimi, pa nam omogoča poskus celostnega razumevanja in obravnave samomora in samomorilnega vedenja. Projekt je v primerjavi z dosedanjimi študijami, ki so bile omejene na raziskovanje le posameznih dejavnikov, korak naprej v smislu združevanja in iskanja sovpilovanja različnih dejavnikov tveganja za samomor: fenotip, genotip in metilacija genov v sozvočju z različnimi psihološkimi značilnostmi posameznika (agresivnost, impulzivnost, ...). Tako zaokorženi podatki omogočajo nov in celosten vpogled v dejavnike tveganja za samomor. Z analizo izbranih genetskih polimorfizmov in metilacijskih vzorcev prispevamo k povečanju nabora kandidatnih genov, ki so lahko odgovorni za proženje samomora in samomorilnega vedenja. S tem prispevamo novo znanje k razumevanju mehanizmov bolezni in identifikaciji diagnostičnih in prognostičnih genomskih bioznačevcev. S tega vidika je raziskava s svojimi rezultati tudi primerno izhodišče za preventivne ukrepe, ki pa morajo biti seveda najprej podprti še s študijami na novih vzorcih. Hkratno preučevanje več različnih dejavnikov tveganja bi lahko doprineslo k oblikovanju psihosocialnih in farmakoterapevtskih intervencij, ki bi bile usmerjene k ljudem z večjim tveganjem. V znanstvenem in aplikativnem smislu bi to omogočilo razvoj novih zaključkov o dejavnih tveganja za samomor in nudilo primerno izhodišče za pravočasne oblike intervencij in terapij. Slednje pa je možno le ob istočasnem proučevanju več dejavnikov tveganja.

ANG

Suicide represents a very interesting research topic, namely, it is a taboo topic that we know very little about and we talk about it even less. Beside that suicide is tightly interconnected with psychiatric disorders, which gives its study even more credit from both, basic and applicative research point of view.

Suicide is a complex phenomenon and therefore is the analysis from different angles necessary. Most studies so far have only focused on one risk factor for suicide. Global evaluation of risk factors and even more so of their interplay enables a holistic comprehension and treatment of suicidal behaviour. In comparison to today available studies that are limited only to the research of just one factor, present project means a step forward in the sense of combining and searching for an interplay of different factors in suicide: phenotype, genotype, and methylation patterns in association with psychological traits of an individual (aggression, impulsivity, ...). These comprehensive data form background for suicide expression, and also enable new, global insight into the risk factors for suicide. With analysis of the selected genetic polymorphisms and methylation patterns we are able to increase the number of candidate genes that are putatively responsible for suicide development and contribute new knowledge to the field of studying disease mechanism. With this work we help identifying new diagnostic and prognostic genome biomarkers.

The present research thus offers practical implications for preventive actions, although they have to be first supported by further research studies. A concerted study of many different risk factors is important in shaping of psychosocial and pharmacotherapeutic interventions that would be oriented to people with higher risk.

This will in turn lead to new knowledge on risk factors for suicidal behaviour and represent good basis for timely interventions and therapies. The latter is only possible when risk factors are being studied simultaneously, like they were in the present study.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Slovenija je država z enim izmed najvišjih samomorilnih količnikov na svetu. Prav zaradi tega je študij dejavnikov tveganja za samomor nujen za izboljšanje življenjskega standarda prebivalcev ter je hkrati lahko izredno informativen.

Dopolnjen in celosten vpogled v dejavnike tveganja za razvoj samomorilnega vedenja bo morda v prihodnosti omogočil pravočasno ukrepanje in intervencijo ter tako doprinesel k zmanjšanju števila samomorov v Sloveniji. S pravočasno identifikacijo ogroženih posameznikov se posledično izboljša kakovost njihovega življenja, kot tudi življenja tistih, ki so v dogajanje posredno vpleteni (družina, prijatelji, znanci, ...). Ugotovitve našega raziskovalnega projekta tako lahko prispevajo k izboljšanju zdravstvene ravni in s tem kakovosti življenja v Sloveniji: boljše preprečevanje samomorilnosti in racionalnejša psihofarmakoterapija duševnih motenj, ki povečujejo tveganje samomorilnega vedenja. Nenazadnje bi lahko pravočasna preventiva in zdravljenje nadomestila dolgotrajno kurativo in zdravljenje ter s tem tudi zmanjšala stroške javnega zdravstva.

Znanje pridobljeno z našim projektom pa je tudi sociološke narave, saj smo skušali samomorilnost osvetliti z več različnimi lučmi, ki navadno ne svetijo hkrati, torej integrirati v več področij hkrati. Tako smo širši strokovni in laični javnosti pokazali pomen genoma in okolja, bio-psiho-socialni model ter tudi raziskovalne cilje in osebne izkušnje, ki so povezane s samomorom. S tem je lahko širša publika dobila vsaj delni vpogled v vlogo raziskovanja samomora.

ANG

Slovenia is a country with one of the highest suicide rates in the world. Therefore is studying of suicide risk factors not only necessary, since it might benefit to the life standard of the citizens, but is also very informative.

New and global insight into risk factors for suicidal behaviour could enable timely intervention and prevention, and contribute to decrease the number of suicides in Slovenia. With timely identification of the individuals at risk their lifestyle improves, as well as the lifestyle of those indirectly involved (family, friends, acquaintances ...). Results of the research project can contribute to a higher health level and lifestyle in Slovenia: better suicide prevention and more rationale psycho pharmacotherapy of mental disorders which increase risk for suicidal behaviour. Timely intervention and improved treatment replacing long-lasting curative and treatment could disburden the national health budget.

The knowledge acquired with our project has also sociological nature, since we tried to show suicide from different perspectives that are rarely viewed together. In other words, we tried to integrate suicide in different in different levels from research to clinical praxis. Therefore we showed broader professional and public society the role of genome and environment, bio-psycho-social model, and also scientific aims and personal experiences associated with study of suicide. With all these we enabled broader public to have at least partial insight into the role of research of suicide.

11. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25 Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26 Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27 Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28 Priprava/organizacija razstave		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29 Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30 Strokovna ocena stanja		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31 Razvoj standardov		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32 Mednarodni patent		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33 Patent v Sloveniji		
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

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

Komentar

12.Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

C. IZJAVE

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta - 2012

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
fakulteta

Alja Videtič Paska

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	13.3.2012
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2012/21

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

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

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

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

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

⁶ Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

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

⁷ Znanstveni in družbeno-ekonomski dosežki v programu in projektu so lahko enaki, saj se projektna vsebina praviloma nanaša na širšo problematiko raziskovalnega programa, zato pričakujemo, da bo večina izjemnih dosežkov raziskovalnih programov dokumentirana tudi med izjemnimi dosežki različnih raziskovalnih projektov.

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'.

Družbenoekonomski 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 ekonomsko relevantnega 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. v preteklem letu vodja meni, da je izjemen dosežek to, da sta se dva mlajša sodelavca zaposlila v gospodarstvu na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovila svoje podjetje, ki je rezultat prejšnjega dela ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru,

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta - 2012

da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

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

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

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

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

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2012 v1.00
36-56-7C-CE-62-38-78-8D-02-63-D0-9D-14-6D-C5-CA-4B-8C-81-82