

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2016/28



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-5514
Naslov projekta	Farmakogenetika zdravljenja z antidepresivi
Vodja projekta	28395 Matej Kastelic
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	09.2013 - 08.2015
Nosilna raziskovalna organizacija	381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.09 Psihatrija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	3 Medicinske vede 3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2.Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Depresivne motnje predstavljajo velik javnozdravstveni problem po vsem svetu. Motnjo uspešno diagnosticirajo pri približno 50 % vseh obolelih, od teh pa se jih zdravi le 30%. Pri zdravljenju z antidepresivi velik problem predstavlja neodzivnost na zdravljenje, ki je ni mogoče predhodno napovedati. Antidepresivna terapija je uspešna le pri 60-80 % bolnikih, kar 30-40 % pa se jih nezadostno odzove na prvi predpisan antidepresiv (AD).

Ker vsi antipsihotiki delujejo z zamikom, se učinki zdravljenja pokažejo šele po 4 tednih, z gotovostjo pa lahko uspešnost zdravljenja preverimo šele po 3 mesecih zdravljenja. Ker je tako dolgotrajno zdravljenje uspešno le pri 10-15% vseh obolelih, je le to povezano s slabšo kvaliteto življenja bolnika, njegovo delovno nezmožnostjo, povečanim tveganjem za samomor in podaljšanim časom hospitalizacije, posledično pa tudi z visokimi stroški za zdravstvo in družbo..

Predvidevali smo da bi lahko z genskim testiranjem že zgodaj identificirali bolnike z dobrim odzivom na specifični antidepresiv. S tem bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja, kvaliteta življenja pacientov ter ne nazadnje znižali bi se stroški povezani z zdravljenjem. Namen naše raziskave je bil celovito preučiti sočasen vpliv izbranih genskih polimorfizmov, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) in noradrenergičnih antidepresivov (NA), in s tem preveriti hipotezo, da le-ti vplivajo na terapevtski odgovor na zdravljenje z antidepresivi. Študijo smo zasnovali kot prvi poizkus uvedbe napovedne genotipizacije za 5-HTTLPR v klinično prakso zdravljenja z antidepresivi v Sloveniji in eno prvih v svetovnem merilu. V ta namen smo s pomočjo specialistov družinske medicine in psihiatrije razvili podroben protokol obravnave bolnikov, odvzema vzorca za genetsko testiranje, hitro analiza za določanje polimorfizma 5-HTTLPR, poročanje rezultatov analize in smernic za terapijo z antidepresivi zdravnikom in predstavitev protokola zdravljenja bolnikom. Te protokole in smernice bo mogoče uporabiti pri vseh nadaljnjih prospektivnih farmakogenetskih študijah in poizkusih uvedbe farmakogenetskih testov v klinično prakso.

V okviru raziskave smo kot prvi v svetu iz prospektivne klinične študije pridobili konkretne podatke o napovedni moči in stroškovni učinkovitosti genotipizacije za 5-HTTLPR, kot napovednega dejavnika odziva zdravljenja z antidepresivi s skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Ta študija nam bo v prihodnje lahko služila kot model za ocenjevanje farmakoeconomike genotipizacije tudi za druge napovedne dejavnike različnih farmakoloških zdravljenj. Prav tako nam je raziskava omogočila poglobljen vpogled v odnos stroke, kot tudi laične javnosti, do genotipiziranja bolnikov pred pričetkom farmakološke terapije, kar ima po našem mnenju, poleg ekonomskega bremena, ključen vpliv na uspešen prenos nekaterih raziskovalnih odkritij na področju farmakogenetike tudi v klinično prakso.

ANG

Depressive disorders constitute a major public health issue. It is successfully diagnosed in approximately 50% of all cases, of which only 30% are treated with antidepressants (ADs) and psychotherapy. The lack of response to the AD treatment which cannot be predicted, presents a big problem in the antidepressant treatment. Antidepressant therapy is effective only in 60-80% of the patients and 30-40% of the patients do not show a significant response to the first AD prescribed. All ADs have a lag phase and it takes at least 4 weeks to observe some effect of treatment and the response can be evaluated with full certainty only after 3 months of treatment. The above facts result in overall efficiency of the first AD treatment in only 10-15% of the patients, leading to poor quality of life of the patient, work disability, increased suicide risk and prolonged hospitalization time which consequently reflects in the higher economic burden of the disease.

We hypothesize that a fast, robust and cost-effective genotyping approach allows early identification of responders to a specific antidepressant treatment and thus improves the treatment efficacy and quality of life for the affected individuals and reduces the health-care costs.

The aim of the study was a comprehensive examination of the simultaneous influence of selected genetic polymorphisms that may affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and noradrenergic antidepressants (NAs), and thus verify the hypothesis that they affect the therapeutic response in the antidepressant treatment of the first episode of mood disorders.

The study was designed as a first attempt of translating prognostic pharmacogenetic testing for 5-HTTLPR into clinical practice for pharmacological treatment of depression in Slovenia, as well as one of the first in the world. For the purpose of the study we devised a specific treatment protocol in cooperation with general practitioners and psychiatrists, which consisted of DNA sampling, fast analysis of 5-HTTLPR polymorphism, reporting results of the analysis to doctors and treatment protocols to patients. Our prospective study was the first in the world to yield concrete data on cost-

benefit ratio in pharmacogenetic testing for 5-HTTLPR, as a prognostic factor in treatment response with SSRIs. We believe that this protocols and guidelines could be used in all forthcoming prognostic pharmacogenetic studys and attempts of translating pharmacogenetic testing in clinical practice. The present prospective study also provided us with some insight into awareness raising in experts as well as the lay publics relationship with genotyping. In our opinion this is besides the reduction of economic burden, an important factor to achieve a successful transfer of some promising research findings from the field of pharmacogenetics into clinical practice.

3.Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Predstavitev raziskovanja in raziskovalnih hipotez

Depresivne motnje predstavljajo velik javnozdravstveni problem po vsem svetu. Trenutno je depresija na seznamu obolenj, ki najbolj prispevajo k zdravstveni prizadetosti prebivalstva na četrtem mestu, do leta 2020 pa naj bi se po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization -WHO) povzpela na drugo mesto, takoj za kardiovaskularnimi obolenji. Motnjo uspešno diagnosticirajo pri približno 50 % vseh obolelih, od teh pa se jih zdravi le 30%. Depresijo danes zdravijo z antidepresivi (AD) in psihoterapijo. Pri zdravljenju z antidepresivi velik problem predstavlja neodzivnost na zdravljenje, ki je ni mogoče predhodno napovedati. Antidepresivna terapija je uspešna le pri 60-80 % bolnikih, kar 30-40 % pa se jih nezadostno odzove na prvi predpisan antidepresiv (AD). Ker vsi antipsihotiki delujejo z zamikom, se učinki zdravljenja pokažejo šele po 4 tednih, z gotovostjo pa lahko uspešnost zdravljenja preverimo šele po 3 mesecih zdravljenja. Terapija je lahko neuspešna zaradi nezadostnega odziva na zdravilo ali pojava neželenih učinkov, ki bolnike pogosto odvrnejo od nadaljnjega sodelovanja v terapiji (v povprečju v 65%). Ker je tako dolgotrajno zdravljenje uspešno le pri 10-15% vseh obolelih, je le to povezano s slabšo kvaliteto življenja bolnika, njegovo delovno nezmožnostjo, povečanim tveganjem za samomor in podaljšanim časom hospitalizacije, posledično pa tudi z visokimi stroški za zdravstvo in družbo. Kljub nekaterim poznanim, vendar nezanesljivim napovednim dejavnikom odziva na AD, kot so demografski dejavniki, potek bolezni in socialni faktorji, se ustrezne AD predpisuje po principu poizkušanja. Izboljšana napoved odziva na AD pred zdravljenjem bi bila tako izredno koristna, tako s kliničnega, kot tudi ekonomskega stališča.

Predvidevali smo da bi lahko z hitrim, zanesljivim in cenovno ugodnim pristopom h genotipizaciji, že zgodaj identificirali bolnike z dobrim odzivom na antidepresivno zdravljenje. S tem bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja, kvaliteta življenja pacientov ter ne nazadnje znižali bi se stroški povezani z zdravljenjem.

Namen naše raziskave je bil celovito preučiti sočasen vpliv izbranih genskih polimorfizmov, ki bi lahko vplivali na farmakokinetiko in farmakodinamiko selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) in noradrenergičnih antidepresivov (NA), in s tem preveriti hipotezo, da le-ti vplivajo na terapevtski odgovor na zdravljenje antidepresivi.

Zanimali so nas stroški in koristi uvedbe informacije genetskega testiranja za 5-HTTLPR kot napovednega dejavnika pri zdravljenju depresije in ali bi ta prispeval k zmanjšanju ekonomskega bremena depresije za zdravstvo in družbo. Študijo smo zasnovali tako, da je bila hkrati tudi prvi poizkus uvedbe napovedne genotipizacije za 5-HTTLPR v klinično prakso zdravljenja z antidepresivi v Sloveniji. Hkrati smo celovito proučili še širok spekter dejavnikov, ki vplivajo na prenos genotipizacije v klinično prakso (strokovno kot tudi laično poznavanje vpliva genetski dejavnikov, njihov odnos do genetskega testiranja in pripravljenost za uvajanje le-tega v klinično prakso ter vrednotenje uspešnosti napovedih dejavnikov).

V raziskavi smo preučevali naslednjo hipotezo:

Predvidevali smo da bi lahko z hitrim, zanesljivim in cenovno ugodnim pristopom genotipizacije za 5-HTTLPR kot napovednega dejavnika pri zdravljenju depresije, že zgodaj identificirali bolnike z dobrim odzivom na antidepresivno zdravljenje. S tem bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja, kvaliteta življenja pacientov ter ne nazadnje znižali bi se stroški povezani z zdravljenjem.

Opis raziskave

V prvem mesecu raziskave so bile izvedene ankete med slovenskimi specialisti družinske

medicine, ki so zbrale podatke o pogostosti predpisovanja zdravil z antidepresivnim učinkom na primarni ravni, o razumevanju genetskih dejavnikov, ki vplivajo na učinkovitost zdravljenja, odnosu specialistov do genetskih raziskav (in preiskav), ter pripravljenosti za sodelovanje pri uvajanju rezultatov raziskav v klinično prakso. Na osnovi zbranih ugotovitev smo izdelali in optimizirali protokol raziskave.

V naslednjem letu in pol, smo v študijo vključili 240 bolnikov, ki so bili obravnavani pri svojih izbranih zdravnikih na primarni zdravstveni ravni ali v ambulantah izven-klinične psihiatrije, ter so izpolnjevali mednarodne diagnostične kriterije za klinično depresijo. V študijo so bili vključeni bolniki z novo ugotovljeno depresijo po kriterijih DSM-IV pred začetkom zdravljenja z antidepresivnim zdravilom iz skupine selektivnih zaviralcev privzema serotonina - SSRI (citalopram) ali depresivom z drugačnim mehanizmom delovanja (bupropion).

Ob prvem obisku smo z ustreznimi vprašalniki pridobili relevantne demografske in osebnostne podatke o preiskovancu ter s Hamiltonovo lestvico za ocenjevanje depresij (HAMD-17), Zungovim samo-ocenjevalnim vprašalnikom ter Lestvico za oceno nagnjenosti k samomorilnosti pa ocenili bolnikovo psiho-simptomatsko stanje. Za potrebe genetskih analiz smo bolniku tudi neinvazivno odvzeli vzorec brisa ustne sluznice. V laboratoriju za farmakogenetiko, Inštituta za biokemijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani smo takoj po prejetju vzorca izolirali DNA, ter bolnika genotipizirali za HTTLPR. Najkasneje v roku 5 dni smo posredovali podatek o genotipu HTTLPR in informacijo o predvidenem odgovoru na citalopram (antidepresiv s skupine SSRI) zdravniku, ki je s pomočjo te informacije in izdelanega protokola zdravljenja, bolniku predpisal citalopram ali bupropion. Bolniki, vključeni v študijo so bili zdravljeni po sledečem protokolu:

Prva skupina (N=130) je bila zdravljena po običajnem postopku glede na standardne kriterije za sprejemanje kliničnih odločitev: kot v drugih evropskih državah se kot zdravilo prvega reda uporabljajo SSRI, medtem ko bupropion že od začetka predpisujejo bolnikom, za katere je večja verjetnost, da bodo imeli stranske učinke, povezane s SSRI ali če v preteklosti že niso odgovorili na zdravljenje s SSRI.

87 bolnikov je prejelo citalopram, 43 bupropion.

Pri drugi skupini (N=130) je izbira antidepresiva temeljila na rezultatu genetskega testa za določanje polimorfizma 5-HTTLPR, pri čemer smo predpostavili, da ima dolgi (l) alel dominantni učinek. Bolniki, ki so nosilci vsaj enega l alela (N=93) in za katere se predvideva da se bolje odzovejo na terapijo s SSRI in razvijejo manj stranskih učinkov, so prejeli Citalopram. Homozigotom za kratek (s) alel (N=37), pa smo predlagali zamenjavo antidepresiva za bupropion.

Zdravnik je nato po 4-ih in 12-ih tednih od pričetka zdravljenja, ponovno ocenil bolnikovo psiho-simptomatsko stanje s pomočjo že prej omenjenih vprašalnikov. Te podatke smo uporabili za sledenje bolnikovega odziva na zdravljenje in potencialen razvoj neželenih učinkov antidepresiva.

Neodvisno od od bolnikovega terapijskega protokola in časovnega poteka zdravljenja, smo na 260-ih zbranih vzorcih DNA v zadnjem letu raziskave opravili tudi dodatno genotipizacijo z namenom preučitve potencialnih polimorfizmov, ki vplivajo na metabolizem antidepresiva (CYP2D6, MDR1), tarčno pot zdravila (sinteza serotonina, transport, receptor, signalizacija), simptomatiko depresije (serotonergična pot, CLOCK geni in ostali), ki imajo potencialen vpliv na učinkovitost zdravljenja z izbranimi antidepresivi. Vzorce smo z uvedbo novejših, visokozmogljivih metod za genotipizacijo, ki temeljijo na PCT v realnem času: TaqMan SNP genotyping assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, ZDA) ali Kaspar assay (KBiosciences, Herts, VB), testirali še za sledeče polimorfizme

Analizirali smo naslednje polimorfizme:

- CYP2D6*2,*3,*4,*6,*8,*10,*41,*dupl
- rs1045642 (MDR1 C3435T)
- rs7997012 in rs9316233 (gen za 5HT2A-receptor)
- rs1800532 (TPH1 A218C)
- rs6265 (BDNF G196A (Val66Met))
- rs1360780 in rs4713916 (FKBP5)
- rs4570625 in rs1843809 (TPH2)
- (5HT1A -1019G)
- rs4675690 (CREB)
- rs5443 (GNB3 C825T)
- BclI in ER22/23Ek (NR3C1)
- rs1801028 (DRD2 (Ser311Cys))
- rs4680 COMT Val(108/158)Met)

Ugotovljeni rezultati in učinki raziskovanja

Študijo smo zasnovali kot prvi poizkus uvedbe napovedne genotipizacije za 5-HTTLPR v klinično prakso zdravljenja z antidepresivi v Sloveniji in eno prvih v svetovnem merilu. Številni ugledni svetovni zdravniki in raziskovalci v zadnjih letih ugotavljajo, da so klinične študije, ki bi neposredno izmerile in ovrednotile učinkovitost napovednih genetskih testov na terapije, predpogoj, za uvedbo le teh v klinično prakso in rutinsko uporabo.

V ta namen smo s pomočjo specialistov družinske medicine in psihiatrije razvili podroben protokol obravnave bolnikov, odvzema vzorca za genetsko testiranje, hitro analiza za določanje polimorfizma 5-HTTLPR, poročanje rezultatov analize in smernic za terapijo z antidepresivi zdravnikom in predstavitev protokola zdravljenja bolnikom. Te protokole in smernice bo mogoče uporabiti pri vseh nadljnih prospektivnih farmakogenetskih študijah in poizkusih uvedbe farmakogenetskih testov v klinično prakso.

Z našo raziskavo nismo uspeli potrditi, da bi bil zgolj genotip za 5-HTTLPR zadosten in dovolj dober napovedni dejavnik, da bi v tej fazi, opravičeval rutinsko napovedno genetsko testiranje v klinični praksi in dodatne stroške, ki jih tako testiranje prinaša. Podrobna analiza vseh pridobljenih podatkov o poteku zdravljenja bolnikov, namreč ni potrdila značilnih razlik v odgovoru na zdravljenje ali izražanju neželenih učinkov, med skupino bolnikov, ki je bila zdravljena po običajnem uveljavljenem postopku in skupino bolnikov, kjer je izbira antidepresiva temeljila na rezultatu genetskega testa za določanje polimorfizma 5-HTTLPR. V obeh skupinah je remisijo doseglo približno 30% bolnikov, 36% je bilo na izbrano terapijo neodzivnih, v cca 10% pa je prišlo do hujših stranskih učinkov in hospitalizacije bolnikov. Razlog za to je verjetno premajhen vzorec bolnikov, ki jih je zajela naša raziskava, saj hipotetični farmakogenetski model, ki dokazuje stroškovo upravičenost genotipizacije za 5-HTTLPR v razvitih Evropskih državah, predpostavlja 3,9% izboljššan odziv na terapijo, če le to prilagodimo na genotip za 5-HTTLPR, ni omejen s klinično velikostjo vzorca (preverjan je bil na 100.000 hipotetičnih primerih).

V drugem delu raziskave, kjer smo proučevali sočasen vpliv izbranih genskih polimorfizmov, ki bi lahko vplivali na terapevtski odgovor na zdravljenje z antidepresivi smo zaznali trend, da so nosilci T alela v polimorfizmu rs5443 (C825T), v 3 beta enoti gena GNB3, ki kodira za g-protein, v povprečju bolje odgovorili na terapijo s SSRI, kot bolniki z genotipom CC. Ostali proučevani polimorfizmi niso značilno vplivali na terapevtski odgovor farmakološkega zdravljenja s citalopramom ali bupropionom. Ob tem je potrebno poudariti, da smo v statistične modele vključili številne klinične in demografske spremenljivke, pri tem pa striktno upoštevali stroge korekcije za večkratne primerjave, kar je močno zmanjšalo verjetnost lažno pozitivnih rezultatov. Prav ohlapni kriteriji pri statističnih analizah genskih raziskav so v preteklosti namreč generirali veliko količino naključnih, lažno pozitivnih vplivov in povezav, ki pa zaradi nasprotujočih si rezultatov različnih študij niso privedli do uporabnih napovednih modelov in prenosa znanja v klinično prakso.

V okviru raziskave smo kot prvi v svetu iz prospektivne klinične študije pridobili

konkretne podatke o napovedni moči in stroškovni učinkovitosti genotipizacije za 5-HTTLPR, kot napovednega dejavnika odziva zdravljenje z antidepresivi s skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Ta študija nam bo v prihodnje lahko služila kot model za ocenjevanje farmakoekonomske genotipizacije tudi za druge napovedne dejavnike različnih farmakoloških zdravljenj. Prav tako nam je raziskava omogočila poglobljen vpogled v odnos stroke, kot tudi laične javnosti, do genotipiziranja bolnikov pred pričetkom farmakološke terapije, kar ima po našem mnenju, poleg ekonomskega bremena, ključen vpliv na uspešen prenos nekaterih raziskovalnih odkritij na področju farmakogenetike tudi v klinično prakso. V času raziskave smo z našim delom in dosežki seznanjali strokovno in tudi širšo javnost.

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

Program smo v celoti realizirali. Celotno raziskava (ankete, dodelava protokolov, sodelovanje z izbranimi zdravniki, vključevanje pacientov v raziskavo, genetsko testiranje, pošiljanje izvidov, prilagajanje protokolov zdravljenja, sodelovanje bolnikov v raziskavi in njihovo sledenje, sporočanje kliničnih podatkov, zajemanje stroškov zdravljenja, dodatne genetske preiskave) je potekala po načrtovanem programu.

Predvidevali smo da bi lahko z hitrim, zanesljivim in cenovno ugodnim pristopom genotipizacije za 5-HTTLPR kot napovednega dejavnika pri zdravljenju depresije, že zgodaj identificirali bolnike z dobrim odzivom na antidepresivno zdravljenje. S tem bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja, kvaliteta življenja pacientov ter ne nazadnje znižali bi se stroški povezani z zdravljenjem.

Z našo raziskavo, v katero smo vključili 260 bolnikov z depresijo, nismo uspeli potrditi zastavljene hipoteze, da bi bil zgolj genotip za 5-HTTLPR zadosten in dovolj dober napovedni dejavnik, da bi v tej fazi, opravičeval rutinsko napovedno genetsko testiranje v klinični praksi in dodatne stroške, ki jih tako testiranje prinaša. V tem delu raziskave z doseganjem zastavljenih raziskovalnih ciljev ne moremo biti v celoti zadovoljni.

Nam bo pa ta študija v prihodnje lahko služila kot model za ocenjevanje farmakoekonomske genotipizacije tudi za druge napovedne dejavnike različnih farmakoloških zdravljenj. V času izvajanja naše raziskave so se v znanstvenih publikacijah že pojavili novi kompleksnejši napovedni modeli, ki vključujejo genotipizacijo večih genetskih polimorfizmov, ki pa ravno tako še niso bili potrjeni v klinični raziskavi. Farmakoekonomske raziskave bodo po našem mnenju trend v prihajajočih letih, saj bo potrebno kakršnokoli gensko testiranje z namenom individualizacije obravnave bolnikov pred prenosom v klinično prakso tudi strokovno ovrednotiti, v kolikor želimo, da bi te zdravstvene storitve postale del javne zdravstvene oskrbe. Prav tako nam je raziskava omogočila vpogled v ozaveščenost in odnos strokovne, kot tudi laične javnosti, do genotipizacije, kar ima po našem mnenju, poleg ekonomskega bremena, ključen vpliv na uspešen prenos nekaterih raziskovalnih odkritij na področju farmakogenetike tudi v klinično prakso.

V drugem delu raziskave, smo proučili sočasen vpliv izbranih genskih polimorfizmov, ki bi lahko vplivali na terapevtski odgovor na zdravljenje z antidepresivi. Opravili smo analize vseh predvidenih polimorfizmov pri vseh 260 bolnikih, ki so bili zdravljeni z antidepresivi. V tem delu raziskave smo v celoti realizirali program in zastavljene raziskovalne cilje.

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

Ni bilo pomembnih sprememb programa raziskovalnega projekta ali sprememb sestave projektne skupine.

Ker je klinični del preiskave (tudi število in hitrost vključevanja bolnikov) v pretežni meri

odvisen od sodelovanja in medsebojnega zaupanja med zdravniki in njihovimi pacienti, je meni ostalo še nekaj dodatne volje in energije za angažiranje na sorodnih projektih na področju genetskih analiz v psihiatriji:

Z Anjo Plemenitaš in dr. Blonko Kores Plesničar smo sodelovali na projektu, kjer smo proučevali vplive genske variabilnosti presnove etanola in serotoninskega sistema na abstinenco in izražanje psiholoških komponent pri odvisnosti od alkohola. Rezultate raziskave smo objavili v večih znanstvenih publikacijah: [COBISS.SI-ID [5518911](#)], [COBISS.SI-ID [31770841](#)], [COBISS.SI-ID [5518655](#)], [COBISS.SI-ID [31708121](#)].

S tejo Terzič in dr. Blonko Kores Plesničar smo izvedli projekt: »Genska variabilnost nevrottransmiterskih poti centralnega živčnega sistema ter presnove antipsihotikov pri terapevtsko rezistentni shizofreniji.« Izsledke študije smo objavili v večih znanstvenih publikacijah: [COBISS.SI-ID [31770585](#)], [COBISS.SI-ID [31881689](#)], [COBISS.SI-ID [31661529](#)].

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	31770585	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Testiranje genske variabilnosti v nevro-razvojnih genih pri bolnikih s shizofrenijo.
		ANG	Genetic variability testing of neurodevelopmental genes in schizophrenic patients
	Opis	SLO	Raziskava je testirala povezavo genske variabilnosti v nevro-razvojnih genih DISC1, NRG1, BDNF in NOTCH4 s pojavom terapevtsko rezistentne shizofrenije v Sloveniji.
		ANG	This study investigated the associations between single nucleotide polymorphisms in the neurodevelopmental Disrupted In Schizophrenia 1 (DISC1), neuregulin 1 (NRG1), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and NOTCH4 genes and the clinical symptoms and the occurrence of treatment-resistant schizophrenia in the Slovenian population. We included 138 schizophrenia patients, divided into treatment-responsive and treatment-resistant group and 94 healthy blood donors. All subjects were genotyped for eight polymorphisms (DISC1 rs6675281, DISC1 rs821616, NRG1 rs3735781, NRG1 rs3735782, NRG1 rs10503929, NRG1 rs3924999, BDNF rs6265, NOTCH rs367398) and investigated for associations with clinical variables. NOTCH4 rs367398 AA/AG was significantly associated with worse Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression (CGI) score. NOTCH4 rs367398 was not statistically significantly associated with the occurrence of treatment-resistant schizophrenia after the correction for multiple testing. Our data indicate that NOTCH4 polymorphism can influence clinical symptoms in Slovenian patients with schizophrenia
	Objavljeno v	Birkhäuser Boston; Journal of molecular neuroscience; 2015; Vol. 56, iss. 1; str. 205-211; Impact Factor: 2.343; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.655; WoS: CQ, RU; Avtorji / Authors: Terzič Tea, Kastelic Matej, Dolžan Vita, Kores-Plesničar Blanka	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	31881689	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vpliv genske variabilnosti v 5-HT1A in 5-HTTLPR na simptome shizofrenije in pojav terapevtsko resistentne shizofrenije.
		ANG	Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia

		symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia
Opis	SLO	Nam raziskave je bil preučiti vpliv dveh genskih polimorfizmov v genih 5-HT1A in SLC6A4 na klinično simptomatiko shizofrenije in pojav terapevtsko rezistentne shizofrenije v Sloveniji.
	ANG	This study aimed to explore the influence of two genetic polymorphisms of the 5-hydroxytryptamine 1A receptor (5-HT1A) and solute carrier family 6, member 4 (SLC6A4) genes on the clinical symptoms and treatment resistance in Slovenian patients with schizophrenia. A total of 138 patients with schizophrenia were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale, Brief Psychiatric Rating Scale, Clinical Global Impression, and Global Assessment of Functioning. Based on the selected criteria, 94 patients were included in the treatment-responsive and 44 in the treatment-resistant group. All subjects and 94 controls were genotyped for the 5-HT1A rs6295 and 5-HTTLPR polymorphisms. There were no statistically significant differences in the frequencies of these polymorphisms between the patients with schizophrenia and the control group and between the treatment-resistant and treatment-responsive group of schizophrenia patients. Polymorphisms rs6295 and 5-HTTLPR had an influence on the Global Assessment of Functioning scale score, while 5-HTTLPR also had an influence on the total score of the negative subscale within the Positive and Negative Syndrome Scale. Although we found no effect on progression toward the treatment-resistant schizophrenia, our data suggest that the rs6295 and 5-HTTLPR polymorphisms can influence some clinical symptoms in schizophrenia.
Objavljeno v		Dove Medical Press; Neuropsychiatric Disease and Treatment; 2015; Vol. 11, Vol. 11; str. 453-459; Impact Factor: 1.741; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.965; WoS: RT, VE; Avtorji / Authors: Terzič Tea, Kastelic Matej, Dolžan Vita, Kores-Plesničar Blanka
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	31579353	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Genska variabilnost nevrottransmiterskih signalnih poti pri terapevtsko rezistentni shizofreniji.	
	ANG	Genetic variability of neurotransmitter pathways in treatment resistant schizophrenia	
Opis	SLO	Genska variabilnost nevrottransmiterskih signalnih poti pri terapevtsko rezistentni shizofreniji.	
	ANG	Genetic variability of neurotransmitter pathways in treatment resistant schizophrenia	
Šifra		B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
Objavljeno v		Genetic Society of Slovenia; Proceedings; 2014; Str. 85; Avtorji / Authors: Terzič Tea, Kastelic Matej, Dolžan Vita, Kores-Plesničar Blanka	
Tipologija		1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁷

--

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti⁹

SLO

Z raziskavo smo celovito proučili sočasen vpliv genetskih dejavnikov na odgovor na zdravljenje depresije s SSRI, z namenom identifikacije novih genetskih napovednih dejavnikov učinkovitosti terapije. Raziskava je aplikativne narave in lahko pripomore k individualiziranemu in bolj racionalnemu zdravljenju z SSRI in k boljši kvaliteti življenja bolnikov. Bistvena in primarna korist raziskave je možnost predvidenega terapevtskega učinka in morebitnih neželenih učinkov določenega zdravila pri vsakem konkretnem bolniku. Ta možnost bi povečala učinkovitost in uspešnost psihofarmakološkega dela zdravljenja depresije ter preprečevala izbiro antidepresivov, ki so pri določenem bolniku lahko neučinkoviti ali pa povzročajo neugodne stranske učinke. Na ta način bi izboljšali odstotek uspešnosti terapije, kvaliteto življenja bolnika, čas njegovega zdravljenja, količino predpisanih zdravil, število obiskov pri zdravniku in s tem seveda tudi znižali same stroške farmakološkega zdravljenja depresije. Pri tem sami postopki genotipizacije ne prinašajo nikakršnega dodatnega tveganja za bolnikovo zdravje. Čeprav je farmakogenetika trenutno še v predvsem raziskovalni fazi, se pričakuje njeno povečano uporabo v smislu osebnega predpisovanja zdravil. Slednje bi omogočil razvoj farmakogenetskih testov, ki bi bili zdravnikom v pomoč pri izbiri najbolj učinkovitih zdravil, za katera je najmanj verjetno, da bodo povzročala neželene reakcije. Tako bi zdravljenje lahko prilagodili vsakemu posamezniku, saj enako zdravilo ali njegov odmerek ni enako učinkovit pri vseh bolnikih prav zaradi genetske variabilnosti. Morajo pa biti taki testi dovolj napovedni in cenovno dostopni, da bi se uveljavili kot del redne klinične prakse. Študijo smo zasnovali kot prvi poizkus uvedbe napovedne genotipizacije za 5-HTTLPR v klinično prakso zdravljenja z antidepresivi v Sloveniji in en prvih v svetovnem merilu. Številni ugledni svetovni zdravniki in raziskovalci v zadnjih letih ugotavljajo, da so klinične študije, ki bi neposredno izmerile in ovrednotile učinkovitost napovednih genetskih testov na terapije, predpogoj, za uvedbo le teh v klinično prakso in rutinsko uporabo. V okviru raziskave smo kot prvi iz prospektivne študije pridobili konkretne podatke o napovedni moči in ekonomski upravičenosti genotipizacije za 5-HTTLPR pri zdravljenju z antidepresivi. Ta študija nam bo v prihodnje lahko služila kot model za ocenjevanje farmakoeconomike genotipizacije tudi za druge napovedne dejavnike različnih farmakoloških zdravljenj. Farmakoeconomike raziskave bodo po našem mnenju trend v prihajajočih letih, saj bo potrebno kakršnokoli gensko testiranje z namenom individualizacije obravnave bolnikov pred prenosom v klinično prakso tudi stroškovno ovrednotiti, v kolikor želimo, da bi te zdravstvene storitve postale del javne zdravstvene oskrbe. Prav tako nam je raziskava omogočila vpogled v ozaveščanje in odnos strokovne, kot tudi laične javnosti, do genotipizacije, kar ima po našem mnenju, poleg ekonomskega bremena, ključen vpliv na uspešen prenos nekaterih raziskovalnih odkritij na področju farmakogenetike tudi v klinično prakso.

ANG

The study comprehensively examined the simultaneous influence of genetic factors on the response to treatment of depression with an SSRI, in order to identify genetic factors predictive for efficacy of therapy. This applicative study may contribute to more rational and individualized treatment with an SSRI and a better quality of life for patients. An essential and primary benefit of the research is the possibility of the proposed therapeutic effect and possible adverse effects of certain medications for each individual patient. This option would increase the efficacy of psychopharmacological treatment of depression and prevent the prescription of antidepressants which may be ineffective or cause adverse side effects. This would improve the patients remission rate, their quality of life, the treatment's time period, the amount of drugs prescribed, the number of doctor visits and consequently reduce the costs of pharmacological treatment of depression. The genotyping procedure itself does not present any additional risk to the patient's health.

Our study was a first attempt to translate pharmacogenetic testing for 5-HTTLPR to the clinical practice of pharmacological treatment of depression. Although pharmacogenetics is currently still mainly in the research stage, its use in terms of personalized drug prescription is expected to increase. This would become possible with the development of pharmacogenetic tests which would help doctors prescribe the most effective drugs, which are least likely to cause any adverse events. Therefore treatment could be personalized to each individual, as the same

drug or drug dose is not equally effective in all patients due to their genetic variation. However, in order to be promoted as part of the regular clinical practice, this tests should be sufficiently predictive and economically affordable. The present progressive study is the first in Slovenia aiming to obtaine relevant data on the cost-benefit ratio of genotyping for the 5-HTTLPR in the treatment with ADs. This study may continue to serve as a model for evaluating the pharmacoeconomics of genotyping for other predictive factors of different pharmacological treatments. In our opinion the pharmacoeconomic research field will become important in the coming years, as cost effectiveness of any genetic testing would have to be performed prior to successful implementation in the clinical practice.

The present prospective study also provided us with some insight into awareness raising in experts as well as the lay publics relationship with genotyping. In our opinion this is besides the reduction of economic burden, an important factor to achieve a successful transfer of some promising research findings from the field of pharmacogenetics into clinical practice.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Depresivne motnje predstavljajo velik javnozdravstveni problem po vsem svetu. Trenutno je depresija na seznamu obolenj, ki najbolj prispevajo k zdravstveni prizadetosti prebivalstva na četrtem mestu, v prihodnjih dveh desetletjih pa naj bi se po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization -WHO) povzpela na drugo mesto, takoj za boleznimi srca in ožilja. Pri najmanj 20 % prebivalstva se depresija že danes pojavi vsaj enkrat v življenju, z njo pa se redno srečuje kar 10 % človeštva. Tako tudi v Sloveniji predstavlja vse večje socialno kot ekonomsko breme za družbo.

Izsledki naše raziskave predstavljajo pomemben doprinos k razumevanju razvoju in napredku farmakološkega zdravljenja te bolezni v Sloveniji.

Uvajanje zanesljivih napovednih farmakogenetskih modelov v klinično prakso, ima lahko za posledico:

- Povečan odstotek bolnikov pri katerih je zdravljenje uspešno in dosežejo remisijo, večja kvaliteta življenja bolnikov z depresijo, posledično večja delovna zmožnost in učinkovitost, kar ima za posledico manj bolniških odsotnosti z dela; posledično manjše ekonomsko breme za družbo.
- Manj predpisanih zdravil; posledično nižji stroški za javno zdravstvo.
- Manj stranskih učinkov zaradi jemanja neprimernih antidepresivov, posledično manj obiskov pri zdravniku ali hospitalizacij; posledično nižji stroški za javno zdravstvo, razbremenitev zdravnikov, zniževanje čakalnih vrst...

ANG

Depressive disorders constitute a major public health issue and have been estimated to be the fourth major cause of disability worldwide, and may become second only to cardiovascular diseases in the next two decades, thus contributing heavily to the global burden of diseases in man, according to World Health Organization (WHO). Nowadays, at least 20% of the population meets with depression at least once in their lifetime, while 10% of humanity meets with depression regularly. Thus, depression presents increasing social and economic burden in Slovenia as well as in the rest of the world.

Due to the large dimensions of the problem the results of our study could have an important impact on the economy and society. The results of the proposed research could significantly increase the efficiency of psychopharmacological treatment of depression which could reflect as:

- An increased percentage of patients reaching remission will contribute to higher quality of life for patients with depression, reflecting in increased work capacity and performance, with consequently less sick leaves from work; and thus reduced economic burden on society,
- Reduction in medical prescriptions, with consequent lower costs for public health system
- Fewer side effects caused by the prescription of unsuitable antidepressant, consequently

fewer doctor visits or hospitalizations, reduction in costs for public health system, disburdening of general practitioners, reduction of waiting lists ...

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	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☐ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

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	☐	☐	☐	☐	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☐	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☐	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☐	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☐	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☐	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☐	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☐	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☐	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☐	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☐	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☐	
G.03.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	☐	☐	☐	☐	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	☐	☐	☐	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	☐	☐	☐	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	☐	☐	☐	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	☐	☐	☐	☐	
G.04.06.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
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	☐	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	☐	☐	☐	☐	

G.07.03.	Energetska infrastruktura	☐	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	☐	☐	☐	☐	
G.09.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	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		

13.Izjemni dosežek v letu 2015¹²**13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

--

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Medicinska
fakulteta

Matej Kastelic

ŽIG

Datum:

17.3.2016

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2016/28

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 2015 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2016 v1.00

C6-9B-BB-53-17-48-F0-F8-E3-C3-49-F0-DA-9C-A7-1D-E8-BA-27-62