

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/49



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J3-2234
<b>Naslov projekta</b>	PREOBLIKOVANJE DIHALNIH POTI - ANGIOGENEZA PRI RINITISU IN ASTMI IN VPLIV VEGF POLIMORFIZMOV
<b>Vodja projekta</b>	22807 Peter Korošec
<b>Tip projekta</b>	J Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	4650
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje projekta</b>	05.2009 - 04.2012
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	1613 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS<sup>1</sup>

<b>Šifra</b>	3.02
<b>- Veda</b>	3 Medicinske vede
<b>- Področje</b>	3.02 Klinična medicina

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>2</sup>

SLO

Vnetni odziv in strukturne spremembe dihalnih poti sta temelja patogeneze astme. Pri preoblikovanju dihal so prisotne številne spremembe, vključno s spremembami na ravni angiogeneze in žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF), ki je eden ključnih

proangiogenetskih modulatorjev. V naš raziskovalni projekt smo vključili 890 oseb, od tega je bilo 718 oseb tudi genetsko testiranih. Naše osnovne ugotovitve so sledeče: Prvič, angiogeneza (VEGF in angiogenin) je povišana v dihalih bolnikov z urejeno astmo, kljub standardni terapiji. Še več, angiogeneza že poteka pri bolnikih z rinitisom in brez simptomov astme in je verjetno povezana z "alergijskim pohodom", zaradi katerega se iz rinitisa pogosto razvije astma. Drugič, ugotovili smo, da je odziv na standardno terapijo z inhalacijskim kortikosteroidom ali z antagonistom levkotrienskega receptorja astme povezan z rs2146323 in rs833058 polimorfizmi VEGF A gena. Fenotipsko skozi daljše časovno obdobje terapije (10 let in več) je bilo preoblikovanje dihal povezano tudi z povišanim deležem VEGF ali IL5 v induciranjem sputumu. Tretjič, ugotovili smo, da so določeni podtipi astme oziroma simptomi povezani z polimorfizmi genov (ORMDL3, STAT6 in TBXA2R), ki so vključeni tudi v preoblikovanje dihal. Astma z večjo obstrukcijo dihal brez rinitisa ima podobno genetsko ozadje kot KOPB, še posebej glede ORMDL3 polimorfizmov. Angiogeneza je povečana tudi pri KOPB-ju, s tem da le-ta ne vpliva na poslabšanja KOPB-ja. V ožjem okviru projekta je bilo objavljenih sedem izvirnih člankov v vplivnih mednarodnih revijah, še en članek pa je v recenziji. Naš projekt je bil zelo pomemben za boljše razumevanje preoblikovanja dihal pri astmi, rinitisu in KOPB-ju in s tem za razvoj novih tarčnih oblik zdravljenja, vezanih predvsem na VEGF. Velika želja je, da bi ta nova terapija imela učinek tudi na strukturne spremembe. Zaradi teh klinično pomembnih rezultatov se bo izven obsega tega financiranja ta projekt v aplikativno smer še nadaljeval.

ANG

Inflammatory response and airway remodeling are corner stones in the pathogenesis of asthma. Airway remodeling in asthma involves number of changes, including changes at the level of the angiogenesis, and vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most potent proangiogenic factors. Changes in VEGF could also be related to functional polymorphism, as asthma and allergic rhinitis are both importantly influenced by genetic composition. In this project we included 890 subjects; genetic analysis was done in 718 subjects. The main findings were as follows. First, we demonstrated an increased angiogenesis in well-controlled asthmatic patients, as the levels of VEGF and angiogenin were significantly elevated in the airways of those patients. Furthermore, airway angiogenesis was already evident in patients with rhinitis without symptoms of asthma. In light of known relationships between the onset of rhinitis and asthma, there was important to show that imbalance of major angiogenic factors is already evident in the airways of patients with rhinitis without contaminant asthma. Second, we demonstrated that the treatment response to commonly used asthma therapies (inhaled corticosteroid and the leukotriene receptor antagonist) is associated with polymorphisms rs2146323 and rs833058 in VEGFA gen. Moreover, we also showed that the long term progression of asthma to airway remodeling (after more than 10 years of standard inhaled steroid therapy) is significantly associated with lung (induced sputum) IL-5 or VEGF increase. We confirmed ORMDL3 as a candidate gene for asthma susceptibility; STAT6 and TBXA2R polymorphisms were not associated with asthma risk, but they were associated with asthma-related symptoms. All those gens have also an effect on airway remodeling. Airway angiogenesis was also increased in patients with other obstructive lung diseases (COPD); interestingly those patients have similar genetic background concerning ORMDL3 polymorphisms as asthma subtype with a higher degree of airway obstruction and without rhinitis. The final output of the project was the publication of 7 original articles in internationally renowned journals; an additional article is currently under the review. In conclusion, this project significantly improve the understanding of airway remodeling in asthma, rhinitis and COPD, especially concerning the role of VEGF, and further contribute to the development of better and individualized target therapies.

#### 4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>3</sup>

Osnovni vsebinski rezultati:

**Angiogeneza je povišana pri dobro nadzorovanih bolnikih z urejeno astmo:** Ugotovili smo povečano angiogeno aktivnost (VEGF) v dihalih bolnikov z urejeno astmo. *Clin Exp Allergy*. 2009 Mar;39:354-60.

**Angiogeneza že poteka pri bolnikih z rinitisom in brez simptomov astme:** Angiogeneza je verjetno povezana z "alergijskim pohodom". Iz rinitisa se pogosto razvije astma. *Clin Exp Allergy*. 2009 Mar;39:354-60; *Clin Exp Allergy*. 2012 Jan;42(1):49-57.

**Odziv na standardno terapijo astme je povezan z polimorfizmi VEGF.** Ugotovili smo, da je odziv na terapijo z inhalacijskimi kortikosteroidi in antagonisti levkotrienov povezana z polimorfizmi rs2146323 and rs833058 v VEGF A genu. *Mol Diagn Ther*. 2012 Jun 1;16(3):173-80

**Določeni podtipi astme oziroma simptomi so povezani z geni, ki so vključeni v angiogenezo in preoblikovanje dihal.** Statistično značilne so povezave s polimorfizmi genov za za ORMDL3, STAT6 in TBXA2R. V primeru astme z povišano obstrukcija dihal, je le-ta glede polimorfizmov povezana s KOPB. *Int J Immunogenet*. 2012 Feb;39(1):20-5; *J Investig Allergol Clin Immunol*. In Press (članek je že sprejet).

**Angiogeneza je povišana tudi pri drugih obstruktivnih boleznih:** Ugotovili smo povišano angiogenezo tudi pri KOPB-ju. *Scand J Immunol*. 2012 Jan;75:109-14; *Scand J Immunol*. 2010 May;71(5):386-91.

**Fenotipsko skozi daljše časovno obdobje terapije (10 let in več) je bilo preoblikovanje dihal povezano z povišanim deležem VEGF ali IL5 v sputumu.** Članek je v recenziji.

Cilj raziskave v prvem delu je bil določiti koncentracije faktorjev angiogeneze VEGF, angiogenina, IL8, TNF $\alpha$  in bFGF v pljučih bolnikov z urejeno in zdravljeno astmo ter pri bolnikih z rinitisom brez pridružene astme. VEGF je glavni regulator angiogeneze in na mišjih modelih je bilo jasno pokazano, da inhibicija VEGF zmanjša simptome astme. Koncentracije VEGF, angiogenina, IL8, TNF $\alpha$  in bFGF v induciranjem sputumu smo izmerili s tehnologijo mikroparticlov s pretočnim citometrom (CBA: Cytometric Bead Array). V skupini bolnikov z urejeno astmo smo izmerili statistično pomembno višje koncentracije angiogenina in VEGF v primerjavi s kontrolno skupino. Pri skupini bolnikov z rinitisom brez pridružene astme smo izmerili tudi statistično pomembno višje koncentracije TNF $\alpha$ . Kaže torej, da proces angiogeneze kot del procesa preoblikovanja dihalnih poti poteka tudi pri bolnikih z urejeno astmo ob prejetanju inhalacijskega glukokortikoida. Rezultati kažejo tudi, da je proces angiogeneze prisoten že v pljučih bolnikov z rinitisom, ki nimajo astme. Dodatno smo pri teh bolnikih z urejeno astmo pokazali tudi povečanje koncentracije pljučnega C5a in ugotovili, da ima pomembno vlogo pri poslabšanju obstruktivne pljučne bolezni. Angiogenetski faktorji niso pomembni samo v patogenezi astme, ampak verjetno tudi v drugih obstruktivnih boleznih, kot je kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Zato smo preučili tudi vlogo angiogenetskih faktorjev v patogenezi KOPB. V primerjavi s skupinama zdravih kadilcev in nekadilcev smo v induciranjem sputumu pri skupini bolnikov s stabilno KOPB izmerili statistično pomembno višje koncentracije angiogenina, VEGF, IL8 in TNF $\alpha$ . V času poslabšanja bolezni nismo izmerili dodatnega povišanja. Za KOPB bolnike in zdrave kadilce smo ugotovili tudi negativno korelacijo med pljučno funkcijo (FEV1) in VEGF, angiogeninom oz. IL8. Skupno smo v ta del vključili 122 oseb. Rezultat so 4 izvorni članki, dva v *Clin Exp Allergy* in dva v *Scand J Immunol*.

Zaključen je tudi drugi del, torej analiza rezultatov bolnikov, ki jim je bila diagnoza astme postavljena med letoma 1995 in 2000 (izbirali smo samo bolnike z pozitivnim

metaholinskim testom, torej z jasno preodzivnostjo dihal). Leta 1995 se je pri teh bolnikih prvič začelo zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi. Torej jim po 10 do 16 letih standardne steroidne terapije testiramo pljučno funkcije, kar primerjamo s prvo funkcionalno meritvijo. S tem določimo nivo preoblikovanja dihal, v vzorcih inducirane sputuma pa analiziramo tudi angiogeni ter širši citokinski profil ter jih s tem fenotipsko in imunološko opredelimo. V fenotipski del (kjer je bil opravljen tudi odvzem in analiza inducirane sputuma) je vključenih 50 bolnikov. Rezultati so bili presenetljivi, saj pri precejšnem deležu bolnikov pljučna funkcija statistično značilno pade, kar kaže na visok nivo preoblikovanja. Fenotipsko sta bili v tej slabše potekajoči skupini dve različni subpopulaciji. Prva z visokim IL5 in druga z visokim VEGF nivojem v induciranemu sputumu. Obsežen članek glede teh rezultatov je trenutno v postopku recenzije.

V tretjem delu smo z namenom določitve genskih variant, ki naj bi pomembneje vplivale na razvoj in pljučno preoblikovanje v SI populaciji (glede na trenutno standardno terapijo), v prospektivno študijo vključili skupino, ki jo sestavlja 154 otrok in 131 odraslih z različno urejeno astmo, 59 odraslih z rinitisom, 133 odraslih s KOPBj-em ter 71 otrok in 170 zdravih odraslih. Skupno smo torej v genetsko analizo vključili 718 oseb. Poleg preiskovanja SNP-jev v genu žilnega endotelijskega rastnega faktorja *VEGFA* (rs833058 in rs2146323), smo preverjali tudi vpliv SNP-jev v genih *IL18* Interleukin 18 (rs5744247), *IL33* Interleukin 33 (rs7025417), *STAT6* – angl. Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (rs324011), *TBX42R* – angl. Thromboxane A2 Receptor (rs3786989 in rs8113232), *ORMDL3* (rs4795405) in *CHI3L1* Chitinase 3like 1 (rs4950928). Ugotovili smo, da je bil statistično najbolj relevantno z astmo povezan rs4795405 gena *ORMDL3* z OR 1.8 do 2.1 glede na zdrave kontrole in OR 3.4 glede na neatopijsko astmo in astmo brez rinitisa, kjer so se rezultati prekrivali tudi z KOPBj-em. V farmakogenomsko raziskavo je bilo vključenih 131 otrok z astmo, ki so bili zdravljeni z različnimi terapijami, in sicer: inhalacijskim kortikosteroidom (ICS) flutikason propionatom ali z antagonisti leukotrienskega receptorja (LTRA) montelukastom. Analizirali smo povezavo med polimorfizmom, rs2146323 in rs833058, v genu *VEGFA* in izboljšanjem pljučnega delovanja, ki je bilo ocenjeno s FEV 1 % in razmerjem FEV1/FVC po 6 in 12 mesecih zdravljenja ter urejenostjo astme po 12 mesecih zdravljenja. Ugotovili smo, da je polimorfizem rs2146323 A>C v *VEGFA* 1 povezan z odzivom astmatikov na ICS. Astmatiki z genotipom AA so imeli večje izboljšanje FEV 1 % v primerjavi z bolniki z AC in CC genotipom. Nasprotno je bil genotip AA v rs2146323 povezan z neurejeno astmo pri bolnikih, ki so redno prejeli LTRA in slabšim FEV1/FVC pri bolnikih, ki so prejeli LTRA epizodično. Polimorfizem rs833058 C>T je bil povezan z odzivom bolnikov, ki so prejeli LTRA epizodično. Skupina bolnikov z genotipom TT je imela izboljšan FEV 1 %, medtem ko pri tistih z genotipom CT in CC izboljšanja ni bilo opaziti. Te naše ugotovitve bodo pomembno doprinesle k razvoju individualiziranega zdravljenja bolnikov z astmo. Tretji del je zaključen tudi publicistično. Rezultat so 3 izvorni članki, asociacijski del v *Int J Immunogenet* in *J Investig Allergol Clin Immunol.*, farmakogenomski pa je bil sprejet v *Molecular Diagnosis & Therapy*.

Vsi trije sklopi so pokazali, da trenutna terapija astme nezadostno vpliva na preoblikovanje dihalnih poti in da je ena ključnih molekul pri tem VEGF. VEGF bo zato v naslednji generaciji terapije pri astmatskih bolnikih zahteval individualiziran tarčni pristop. Zaradi tako dobrih rezultatov se bo ta projekt aplikativno izven obsega tega financiranja še nadaljeval.

#### 5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>4</sup>

Realizacija zastavljenih raziskovalnih ciljev je odlična. Preučili smo angiogene faktorje v

dihalih pri bolnikih z urejeno in zdravljeno astmo in jo primerjali z bolniki z rinitisom (brez astme) in z zdravimi kontrolami. Dodatno smo pri teh bolnikih pokazali tudi na povišane koncentracije pljučnega C5a. Preučili smo tudi, kakšna je vloga angiogenih faktorjev pri kronični obstruktivni pljučni bolezni. Skupaj smo v ta del vključili 122 oseb. Rezultat so 4 izvorni članki, dva v Clin Exp Allergy in dva v Scand J Immunol. Zaključili smo vključevanje 50 odraslih bolnikov, ki se jim je diagnoza astme prvič postavila v letih od 1995 (takrat se je tudi začela terapija z inhalacijskimi steroidi) do 2000. Po več kot 10 letih standardne terapije smo testirali njihovo pljučno funkcijo in jo primerjali s prvotno meritvijo. S tem smo določili nivo preoblikovanja dihal. Nato smo jih fenotipsko opredelili glede angiogenega ter širšega citokinskega profila v vzorcih inducirane sputuma. Fenotipsko sta bili v tej slabše potekajoči skupini dve različni subpopulaciji. Prva z visokim IL5 in druga z visokim VEGF nivojem v induciranjem sputumu. Obsežen članek glede teh rezultatov je trenutno v postopku recenzije. Genetsko smo testirali 154 otrok in 131 odraslih z različno urejeno astmo, 59 odraslih z rinitisom, 133 odraslih s KOPBj-em ter 71 otrok in 170 zdravih odraslih. Skupno smo torej v genetsko analizo vključili 718 oseb. Osnovni asociacijski rezultat je polimorfizem rs4795405 v *ORMDL3*. Poglavitni farmakogenomski rezultat je bil vezan na VEGF polimorfizme, kjer smo ugotovili, da je odziv na inhalacijske kortikosteroide, pa tudi LTRA, povezan s polimorfizmoma rs2146323 in rs833058 v genu *VEGFA*. Tretji del je zaključen tudi publicistično. Rezultat so 3 izvorni članki, asociacijski del v Int J Immunogenet in J Investig Allergol Clin Immunol., farmakogenomski pa je bil sprejet v Molecular Diagnosis & Therapy. Raziskovalni projekt je torej zaključen, vendar se bo zaradi teh odličnih in klinično pomembnih rezultatov izven obsega tega financiranja ta nadaljeval v bolj aplikativno smer.

#### 6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>5</sup>

Sprememb v programu raziskovalnega projekta ni bilo.

#### 7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	25417689	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Angiogneza (VEGF in angiogenin) je povečana pri bolnikih z urejeno in zdravljeno astmo
		ANG	Airway angiogenesis in patients with rhinitis and controlled asthma
Opis	SLO	V dihalih bolnikov z urejeno astmo in rinitisom brez astme smo merili VEGF, angiogenin, bazični fibroblastni rastni faktor, interleukin 8 in tumorsko nekrozni faktor alfa. Ugotovili smo, da terapija z inhalacijskim kortikosteroidom ni pomembno vplivala na nivo angiogneze in s tem na preoblikovanje dihalnih poti, saj sta bila VEGF in angiogenin pri astmatikih visoko povečana. Ti podatki so pomembni za razvoj novih oblik zdravljenja, ki bodo imele učinek na preoblikovanje dihalnih poti. Ugotovili smo tudi, da je povišana angiogeneza prisotna tudi pri bolnikih z rinitisom. Znano je, da rinitis pogosto vodi v astmo. Možno je, da je ta prehod povezan s povečano angiogenezo.	
	ANG	Airway angiogenesis may be an important part of structural remodeling in the pathogenesis of asthma. We analysed the induced sputum of rhinitis and controlled asthma patients for angiogenin, vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-8, fibroblast growth factor and TNF-alpha. We found significantly increased angiogenin and VEGF concentrations in the induced sputum of corticosteroid-treated and well-controlled asthma patients. These results suggest that standard therapy does not sufficiently effect lung remodelling, therefore new therapies are needed. We further demonstrated	

		that increased airway angiogenesis already started in rhinitis patients without asthma.
	Objavljeno v	Blackwell Scientific Publications; Clinical and experimental allergy; 2009; Letn. 39, št. 3; str. 354-360; Impact Factor: 4.084; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.349; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Škrbat-Kristan Sabina, Marc-Malovrh Mateja, Šilar Mira, Kern Izidor, Fležar Matjaž, Košnik Mitja, Šuškovič Stanislav, Korošec Peter
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	29912793 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Odziv na terapijo astme je odvisna od polimorfizma gena za žilni endoteljski rastni faktor A (VEGF A)
		<i>ANG</i> Asthma treatment outcome in children Is associated with vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms
	Opis	<i>SLO</i> V farmakogenomsko raziskavo je bilo vključenih 131 otrok z astmo, ki so bili zdravljeni z različnimi terapijami, in sicer: inhalacijskim kortikosteroidom (ICS) flutikason propionatom ali z antagonistom leukotrienskega receptorja (LTRA) montelukastom. Analizirali smo povezavo med polimorfizmom, rs2146323 in rs833058, v genu VEGFA in izboljšanjem pljučnega delovanja, ki je bilo ocenjeno s FEV 1 % in razmerjem FEV1/FVC po 6 in 12 mesecih zdravljenja ter urejenostjo astme po 12 mesecih zdravljenja. Ugotovili smo, da je polimorfizem rs2146323 A>C v VEGFA genu povezan z odzivom astmatikov na ICS. Astmatiki z genotipom AA so imeli večje izboljšanje FEV 1 % v primerjavi z bolniki z AC in CC genotipom. Nasprotno je bil genotip AA v rs2146323 povezan z neurejeno astmo pri bolnikih, ki so redno prejemali LTRA in slabšim FEV1/FVC pri bolnikih, ki so prejemali LTRA epizodično. Polimorfizem rs833058 C>T je bil povezan z odzivom bolnikov, ki so prejemali LTRA epizodično. Skupina bolnikov z genotipom TT je imela izboljšanje FEV 1%, medtem ko pri tistih z genotipom CT in CC izboljšanja ni bilo opaziti. Te naše ugotovitve bodo pomembno doprinesle k boljšemu razumevanju zdravljenja bolnikov z astmo in k razvoju individualizirane terapije.
		<i>ANG</i> Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene might be associated with asthma treatment response. This study enrolled 131 children with asthma treated with different therapies - specifically, the inhaled corticosteroid (ICS) fluticasone propionate or the leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast. We performed an association analysis between improvement of lung function - assessed by measurement of the percentage of the predicted forced expiratory volume in 1 second (% predicted FEV(1)), the ratio between the FEV(1) and the forced vital capacity (FEV(1)/FVC) after 6 and 12 months of treatment, and asthma control after 12 months of treatment - and two polymorphisms, rs2146323 and rs833058, in the VEGFA gene. Our results showed that treatment response to commonly used asthma therapies (ICS or LTRA) is associated with polymorphisms rs2146323 and rs833058 in VEGFA. With additional replication, our findings could contribute to the development of individualized asthma therapy.
	Objavljeno v	Adis International; Molecular diagnosis & therapy; 2012; Vol. 16, iss. 3; str. 173-180; Impact Factor: 1.710; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.705; WoS: KM, TU; Avtorji / Authors: Balantič Mateja, Rijavec Matija, Skerbinjek-Kavalar Maja, Šuškovič Stanislav, Šilar Mira, Košnik Mitja, Korošec Peter
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	28983257 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> ORMDL3, STAT6 in TBXA2R polimorfizmi pri astmi
		Association of ORMDL3, STAT6 and TBXA2R gene polymorphisms with

	ANG	asthma
Opis	SLO	Na področju genetike astme so bile izvedene številne raziskave. Povezave SNP-jev v kandidatnih genih so slabo ponovljive, poleg VEGF je bilo le nekaj genov oziroma SNP-jev z astmo povezanih v več različnih populacijah. Eden takih genov je ORMDL3 (orozomukoidu 1 podoben protein 3). Drugi, relativno pogosti, je STAT6 (angl. Signal Transducer and Activator of Transcription 6) in TBXA2R (angl. Thromboxane A2 Receptor). V našo študijo smo vključili 154 astmatskih in 71 zdravih otrok in ugotavljali naslednje polimorfizme: rs4795405 v ORMDL3, rs324011 v STAT6 in rs8113232 ter rs3786989 v TBXA2R. Pokazali smo, da je ORMDL3 statistično značilno povezan z astmo in z neatopijsko obliko astme, teh povezav pa ni bilo zaznani za STAT6 in TBXA2R. Po drugi strani pa sta bila STAT6 in TBXA2R povezana s simptomi ponavljajočega se piskanja v prsih oziroma z rinitisom. Naši rezultati tako potrjujejo vlogo ORMDL3 kot pomembnega kandidatnega gena za astmo, medtem ko sta STAT6 in TBXA2R povezana le z določenimi simptomi. Vsi trije geni so direktno ali pa indirektno povezani tudi s preoblikovanjem dihal.
	ANG	Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood. It is well known that genetic variability contributes to asthma risk. One of the most replicated asthma candidate genes is ORM1like 3 (ORMDL3), which has been associated with asthma susceptibility. Another asthma candidate gene is signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), a regulator of IgE class switching. Gene coding thromboxane A2 receptor (TBXA2R), involved in chronic airway inflammation, has been associated with asthma in several genetic studies. The study group consisted of 154 children with asthma, in whom clinical parameters were measured and whose asthma control and atopic status were determined. A control group comprised of 71 healthy children. Genotyping was performed using an allelic discrimination assay. The ORMDL3 polymorphism rs4795405 was suggestively associated with asthma risk. Furthermore, it was significantly associated with non atopic asthma and asthma without rhinitis. No association was detected between the STAT6 polymorphism rs324011 or the TBXA2R polymorphisms rs8113232 and rs3786989 and asthma susceptibility. However, an association between rs324011 in STAT6 with recurrent wheezing in early childhood and a suggestive association between rs8113232 in TBXA2R with rhinitis in children with asthma were observed. Our results confirmed ORMDL3 as a candidate gene for childhood asthma susceptibility. STAT6 and TBXA2R polymorphisms were not associated with asthma risk, but they were associated with asthma related symptoms.
Objavljeno v		Blackwell.; International journal of immunogenetics; 2012; Vol. 39, št. 1; str. 20-25; Impact Factor: 1.290; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.627; WoS: KM, NI; Avtorji / Authors: Skerbinjek-Kavalar Maja, Balantič Mateja, Šilar Mira, Košnik Mitja, Korošec Peter, Rijavec Matija
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	29451737 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Angiogeneza pri poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni in v stabilni fazi
	ANG	Airway angiogenesis in stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease
		Angiogenetski faktorji niso pomembni samo v patogenezi astme, ampak verjetno tudi v drugih obstruktivnih boleznih, kot je kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Zato smo preučili tudi vlogo angiogenetskih faktorjev v patogenezi KOPB. V primerjavi s skupinama zdravih kadilcev in nekadilcev smo v induciranjem sputumu pri skupini bolnikov s stabilno KOPB izmerili statistično pomembno višje koncentracije angiogenina (kadilci,



Opis	SLO	nekadilci; $P < 0.0001$ , $P < 0.0001$ ), VEGF (kadilci, nekadilci; $P = 0.007$ , $P = 0.02$ ), IL8 (kadilci, nekadilci; $P < 0.0003$ , $P = 0.0021$ ) in TNF $\alpha$ (kadilci, nekadilci; $P = 0.02$ , $P = 0.03$ ). V času poslabšanja bolezni nismo izmerili dodatnega povišanja. Znotraj skupine s stabilno KOPB nismo med nekdanjimi kadilci in še aktivnimi kadilci našli nobene statistično pomembne razlike. Se je pa pri KOPB bolnikih in zdravih kadilcih pokazala negativna korelacija med FEV1 in VEGF ( $P < 0.05$ , $r = 0.38$ ), angiogeninom ( $P < 0.0001$ , $r = 0.68$ ) oz. IL8 ( $P < 0.001$ , $r = 0.54$ ). Ti rezultati jasno kažejo, da je angiogeneza povečana tudi pri KOPB in da kajenje, verjetno tudi preko angiogeneze, lahko vpliva na pljučno funkcijo. Nismo pa dokazali pomena angiogeneze pri poslabšanju že pridobljene bolezni.	
	ANG	Angiogenesis is a prominent feature of structural tissue remodeling that occurs in chronic airway diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to evaluate the airway levels of VEGF, angiogenin, IL8 and TNF $\alpha$ in patients with COPD during the stable phase and during acute exacerbation of the disease. We analysed induced sputum samples from 28 patients with COPD. Thirteen of these patients were followed up and second samples of sputum were obtained during acute exacerbation of the disease. The two control groups consisted of 12 healthy smokers and seven healthy nonsmokers, all with normal lung function tests. Concentrations of VEGF, angiogenin, IL8, TNF $\alpha$ and bFGF were measured by cytometric bead array. In the induced sputum of patients with stable COPD, concentrations of VEGF ( $P < 0.001$ , $P = 0.02$ ), angiogenin ( $P < 0.0001$ , $P < 0.0001$ ), IL8 ( $P < 0.0001$ , $P = 0.0021$ ) and TNF $\alpha$ ( $P < 0.001$ , $P = 0.03$ ) were significantly elevated in comparison with healthy smokers and nonsmokers. No additional elevation of angiogenic factors was demonstrated at the time of exacerbation. There was a significant negative correlation between FEV1 and VEGF ( $P < 0.05$ , $r = 0.38$ ), angiogenin ( $P < 0.0001$ , $r = 0.68$ ) and IL8 ( $P < 0.001$ , $r = 0.54$ ) among smokers (smoking COPD patients and healthy smokers). No significant differences were observed between groups of healthy smokers and nonsmokers. These results showed increased airway angiogenesis in patients with COPD. Moreover, VEGF, IL8 and angiogenin negatively correlated with pulmonary function, which suggests their important role in COPD airway remodeling. However, no additional angiogenic activation was found during exacerbation of COPD.	
	Objavljeno v	Blackwell Sc. Publ.; Scandinavian journal of immunology; 2012; Vol. 75, issue 1; str. 109-114; Impact Factor: 2.230; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.167; WoS: NI; Avtorji / Authors: Škrgat-Kristan Sabina, Marc-Malovrh Mateja, Kern Izidor, Fležar Matjaž, Šuškovič Stanislav, Košnik Mitja, Korošec Peter	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	28743129	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Simptomi alergijskega rinitisa ob senzibilizaciji s pelodom trave so povezani z različnimi celičnimi in humoralnimi mehanizmi	
	ANG	Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction	
Opis	SLO	V klinični praksi se je že večkrat pokazalo, da imajo nekateri bolniki pozitiven rezultat standardnih alergoloških testov z alergenom peloda trav, nimajo pa težav v času cvetenja trav. Zato smo želeli ugotoviti, ali je in vitro odzivnost efektorskih celic različna pri bolnikih s klinično pomembno alergijsko senzibilizacijo in pri tistih s primerljivo senzibilizacijo brez klinično izražene alergije. Bolnikom smo izven sezone merili odzivnost in senzitivnost bazofilcev in jo primerjali z rezultati provokacijskih testov in kliničnimi znaki med sezono. Ugotovili smo, da imajo bolniki s pozitivnim provokacijskim testom in jasno izraženimi simptomi sezonskega rinitisa	



		značilno višjo senzitivnost bazofilcev glede na in vitro stimulacijo z alergenom trave in višji delež specifičnih protiteles IgE glede na skupna protitelesa IgE. To kaže na velik pomen celičnega odziva za nastanek alergijske bolezni, ki pa ima v primeru preobčutljivosti za pelod trave humoralno ozadje.
	ANG	The mechanisms responsible for the difference between clinically irrelevant IgE sensitization and allergic rhinitis are not fully understood. Therefore we evaluated the humoral and cellular mechanisms that may be associated with the presence of allergic rhinitis symptoms. We selected 26 subjects with positive grass pollen skin tests and IgE antibodies to Timothy (g6) and the major grass allergens rPhl p 1, 5b. Fourteen of those patients reported a history of allergic rhinitis. During winter, we performed a grass pollen CD63 basophile activation test using four log allergen concentrations, followed by a grass nasal provocation test (NPT). We obtained symptom scores in the subsequent pollination season. We showed that subjects with a positive NPT have significantly higher CD63 basophile grass pollen responsiveness than NPT negative subjects, preferably at submaximal allergen concentrations, which represent cellular sensitivity. Moreover, basophile sensitivity positively correlated with the size of the grass specific IgE fraction in relation to total IgE, and it was highly predictive of allergic rhinitis symptoms in the following pollination season. In conclusion allergic rhinitis symptoms are significantly associated with allergen specific basophile sensitivity. In vitro evaluation of basophile sensitivity should prove useful for distinguishing clinical phenotype of allergic sensitization.
Objavljeno v		Blackwell Scientific Publications; Clinical and experimental allergy; 2012; Vol. 42, št. 1; str. 49-57; Impact Factor: 5.032; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.417; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Zidarn Mihaela, Košnik Mitja, Šilar Mira, Grahek Andrej, Korošec Peter
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

### 8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	28692953 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Mentorstvo doktorandu Pevc Branko; Patofiziološki mehanizmi in parametri spremljanja učinkovitosti specifične imunoterapije pri bolnikih s preobčutljivostjo na pršico hišnega prahu.</p> <p>ANG Tutoring for postgraduate student Pevc Branko; Patophysiological mechanisms and efficacy monitoring parameters of specific immunotherapy in patients with house dust mite hypersensitivity.</p>
	Opis	<p>SLO Vodja projekta, doc. dr. Peter Korošec je bil mentor doktorandu iz tujine (Zagreb, Hrvaška). Doktorat je bil uspešno zagovorjen julija 2011. Cilj disertacije je bilo spremljanje ekspresije regulatornih genov (geni FOXP3, T-BET, GATA-3, FcεRI, Syk, PI3K in SHIP) ter uporabnost pasivne IgE senzibilizacije, kot prediktor učinkovitosti, med imunoterapijo s pršico. Vključenih je bilo več kot 100 oseb. Ugotovili smo, da med uspešno imunoterapijo pride do spremembe bazalnega nivoja ekspresije različnih regulatornih genov, predvsem T-BET in GATA-3. Med imunoterapijo ni bilo zaznati dodatne senzibilizacije za tropomiozin. Test pasivne senzibilizacije bazofilcev je bil uspešen prediktor klinične reaktivnosti.</p> <p>The project leader, doc. dr. Peter Korošec was a PhD mentor abroad in Croatia. The PhD was successfully finished in July 2011. Specific</p>

		immunotherapy with house dust mite extracts is the effective method of allergy treatment, but its mechanisms are not completely understood. To confirm its efficacy, patients often need to be exposed to the allergen. The aims of this PhD thesis was to explore the changes in the basal expression of several regulatory genes, the mechanism of IgG4 blocking effect, and potentially dangerous new sensitizations to tropomyosin during therapy, and to evaluate the basophil passive sensitization test as a tool for prediction of clinical reactivity. The efficacy of the treatment of 56 patients was confirmed using standard follow-up methods (skin tests, total and specific IgE and IgG4 antibodies, nasal and conjunctival challenges, symptom scores). Expression of FOXP3, T-BET, GATA-3, FcεRI, Syk, PI3K, and SHIP genes was quantified by real-time polymerase chain reaction, and compared between 39 successfully treated and 20 non-treated patients, and 25 healthy subjects. Specific immunotherapy changes the basal expression of regulatory genes, which may be used for its efficacy follow-up. It does not induce new tropomyosin sensitizations. The basophil passive sensitization test is a valid tool for prediction of clinical reactivity.	
	ANG		
Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom	
Objavljeno v	[B. Pevec]; 2011; XVII, 89 f.; Avtorji / Authors: Pevec Branko		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
2.	COBISS ID	26169817	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vodenje nacionalne sheme kakovosti alergološke diagnostike – IgEQAS
		ANG	Management of the National Quality Assessment Scheme of IgE antibody measurements – IgEQAS
	Opis	SLO	Projektna skupina je tudi v letu 2011 vodila nacionalno shemo kakovosti alergološke diagnostike merjenja specifičnih IgE protiteles (IgEQAS) v okviru Slovenske nacionalne sheme za zunanjo oceno kakovosti (SNEQAS). V kontrolo kakovosti je vključenih 16 slovenskih laboratorijev, torej vsi laboratoriji v Sloveniji, ki se ukvarjajo z merjenjem specifičnih in skupnih IgE. Kontrola se izvaja 4 x letno s po tremi alergeni in skupnimi IgE v vsakem ciklu.
		ANG	Project group leads the National Quality Assessment Scheme of IgE antibody measurements (IgEQAS) within the frame of Slovenian National External Quality Assessment Scheme (SNEQAS) and through P3-0360 programme. The quality control include 16 Slovenian laboratories, which are involved in the measurement of specific and total IgE antibodies. The quality assessment scheme is carried out 4 times per year with three allergens and total IgE in each cycle.
	Šifra	D.01	Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov
	Objavljeno v	Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo; Zbornik; 2009; Str. 76; Avtorji / Authors: Korošec Peter	
	Tipologija	1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci	
3.	COBISS ID		Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Projektni član prof. dr. Mitja Košnik je bil organizator: "Slovenskega pulmološkega in alergološkega kongres z mednarodno udeležbo" in "Golniškega simpozija z mednarodno udeležbo" v letu 2012.
		ANG	Program member prof. dr. Mitja Košnik was the organizer of the Slovenian Pneumology and Allergology Congress with international participation and Golnik symposium in year 2012.
			Osnovni namen organizacije znanstvenega srečanja je bila seznanitev s stanjem slovenske pulmologije in alergologije v zadnjih letih in s stanjem v svetu. Redno poročanje slovenskih pnevmologov in alergologov o znanstvenih in strokovnih novostih, ki so preizkušene in utečene v delo, v

Opis	SLO	zadnjih nekaj letih. Primerjava stanja v Sloveniji s stanjem v državah s primerljivo stopnjo zdravstvenega varstva. Prenos znanja in izkušenj na zdravnike splošne medicine in na specialiste iz držav jugovzhodne Evrope. Izboljšanje dela, sprejetje novih organizacijskih, diagnostičnih in terapevtskih metod pri delu z bolniki.	
	ANG	The purpose of this scientific meeting was to present the progress of Slovenian pneumology and allergology in the past few years, and to compare the development and situation in these fields in Slovenia to other countries with similar health care systems. Slovenian speakers and invited speakers from Europe can regularly report about new and proven scientific methods. Further goals are also to transmit experience and knowledge to general practitioners and specialists from Southeastern Europe, to improve their work, accept new organizations, implement and adopt new diagnostic and therapeutic methods in their daily work with patients.	
Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja		
Objavljeno v	Zbornik prispevkov 2012, Klinika Golnik		
Tipologija	4.00 Sekundarno avtorstvo		
4. COBISS ID	248497664		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Doktorska disertacija »Pomen angiogenetskih faktorjev in anafilatoksinov pri bolnikih z astmo in s kronično obstruktivno pljučno boleznijo«	
	ANG	PhD dissertation: The role of angiogenetic factors and anaphylatoxins in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease	
Opis	SLO	Z doktorskim delom enega ključnih članov projektne skupine, Sabine Škr gat-Kristan, smo želeli pokazati na vloga angiogeneze in nekaterih angiogenetskih faktorjev (predvsem VEGF) v patogenezi rinitisa, astme in KOPB. Poleg tega smo preučevali aktivno komponento komplementa C5a, ki je močan vnetni peptid (anafilatoksin) s širokim spektrom bioloških funkcij in je lahko vpleten v patogenezo obstruktivnih pljučnih bolezni, kot sta astma in KOPB.	
	ANG	In this PhD dissertation of one of our major project member Škr gat-Kristan Sabina we analyzed the role of angiogenic factors (preferably VEGF) and anaphylatoxins (C5a) in the pathogenesis of obstructive lung diseases, so in asthma and COPD.	
Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj		
Objavljeno v	S. Škr gat Kristan]; 2009; 101, [7] f.; Avtorji / Authors: Škr gat-Kristan Sabina		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
5. COBISS ID	29842393		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Razvoj novih znanstvenih in diagnostičnih celičnih metod ter postopkov	
	ANG	Development of new diagnostic and research methods and procedures	
Opis	SLO	Člani projektne slupine so uvedli diagnostične metode za ugotavljanje specifične senzitivnosti bazofilcev s pretočno citometrijo. Metoda se uporablja za napoved tveganja za anafilaktične reakcije med imunoterapijo s strupom ose in/ali čebele ter za ugotavljanje uspešnosti imunoterapije. Metodo uporabljajo strokovnjaki oziroma strokovne	
	ANG	Project team members developed and implemented the diagnostic method for measurement of basophil specific allergen sensitivity by flow cytometry. The method is used for prediction of systemic side effects of venom immunotherapy and for monitoring of the efficiency of venom immunotherapy. The method is widely internationally recognized.	
Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		
	Munksgaard; Allergy; 2012; Vol. 67, iss. 6; str. 822-830; Impact Factor:		

Objavljeno v	6.271;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.417; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Eržen Renato, Košnik Mitja, Šilar Mira, Korošec Peter
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

## 9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>8</sup>

Prevalenčna raziskava o astmi: Skupaj z mrežo slovenskih pulmologov smo ugotovili, da je v SI prevalenca astme 16,3 %. S pomočjo vprašalnikov (N = 1145 + 687) in kliničnega pregleda pri pulmologih (N = 185) smo vključili 2000 oseb.

Postavitev baze podatkov težkih astmatskih bolnikov: Vzpostavila se je baza podatkov težkih bolnikov.

Vodenje težkih astmatskih bolnikov na domu: Vzpostavlja se »telemonitoring« teh bolnikov.

Astma šola: Projektna skupina štirikrat letno organizira astma šolo za zdravnike na primarni in sekundarni ravni.

Varnost alergikov v vrtcih in šolah: Projektna skupina z vprašalniki in priporočili sodeluje z vrtci in šolami.

## 10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>9</sup>

### 10.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>10</sup>

SLO

V našem projektu smo raziskovali preoblikovanje dihal pri astmi in rinitisu, pa tudi pri KOPB-ju. Zanimalo nas je fenotipsko, pa tudi gensko ozadje tega preoblikovanja, predvsem v povezavi z angiogenezo. Na tarčnem nivoju smo se ukvarjali z vaskularnim endotelnim rastnim faktorjem (VEGF) kot enim ključnih molekul angiogeneze. Rezultati so pokazali, da preoblikovanje dihal pri astmi poteka kljub standardni terapiji, kar jasno kaže, da trenutna terapija, ki bazira na protivnetnem pristopu, samega preoblikovanja dihal ne zavre. Te spremembe so bile vezane predvsem na izrazito povečano izražanje VEGF, kar nedvoumno uvršča to molekulo za eno ključnih tarč naslednje generacije terapije. Z genetskim in farmakogenetskim testiranjem smo postavili model za selekcijo bolnikov glede na njihov fenotip in potek bolezni ter odgovor na terapijo. Taka selekcija bo v prihodnosti ključna za vodenje astme in izbiro bolj individualiziranega tipa zdravljenja. Zaradi izjemnega kliničnega pomena rezultatov se bo izven obsega tega financiranja ta projekt nadaljeval v aplikativno smer razvoja novih tarčnih terapij in nadaljnjo validacijo farmakogenomske selekcije bolnikov.

ANG

The presence of an inflammatory response and airway remodeling are cornerstones in the pathogenesis of asthma. Airway wall remodeling in asthma involves a number of changes, including important changes at the level of angiogenesis. Angiogenesis is a complex process, and vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most potent proangiogenic factors and one of the main targets of our research. Such molecules might be feasible targets for next generation of treatment, which should affect airway remodeling. Functional polymorphisms of different genes are probably the main determine of susceptibility for developing airway remodeling. Therefore better understanding of such genetic background should be helpful in evaluating of different asthma phenotypes and in selecting a more appropriate type of therapy. In summary, this project significantly improve the understanding of airway remodeling in asthma, rhinitis and COPD, especially concerning the role of VEGF. With additional clinically validated replication, our findings could significantly contribute to the development of individualized asthma therapy.

### 10.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>11</sup>

SLO

Astma in alergijske bolezni postajajo najpogostejše kronične bolezni v Evropi, njihova prevalenca pa še narašča. Pred kratkim smo ugotovili, da je prevalenca astme v Sloveniji

visokih 16 %. Še višja pa je pri otrocih, saj nekatere študije kažejo, da astma prizadene enega izmed treh otrok, trendi pa nakazujejo, da bo v naslednjem desetletju za alergijami trpela kar polovica vseh Evropejcev. Zato imajo alergološke raziskave, ki so usmerjene v potrebe astmatičnih bolnikov in učinkovitost klinične prakse ter terapije velik pomen za razvoj in kakovost življenja v Sloveniji in Evropi.

ANG

Asthma and allergy are Europe's most common chronic diseases and their prevalence is increasing. Moreover, we recently showed high asthma prevalence of 16.3% in Slovenian adult population. Even higher numbers were found in pediatric population, as some studies showed that up to one child in three is affected, and trends indicate that in next decade, half of all Europeans may be suffering from an allergy. The addressing of a very important part of asthma developing and progress might be a highly beneficial for quality of life in Slovenia and Europe.

**11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**  
**Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni**

Cilj		
<b>F.01</b>	<b>Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.02</b>	<b>Pridobitev novih znanstvenih spoznanj</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.03</b>	<b>Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.04</b>	<b>Dvig tehnološke ravni</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.05</b>	<b>Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.06</b>	<b>Razvoj novega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

<b>F.07</b>	<b>Izboljšanje obstoječega izdelka</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.08</b>	<b>Razvoj in izdelava prototipa</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.09</b>	<b>Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.10</b>	<b>Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.11</b>	<b>Razvoj nove storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.12</b>	<b>Izboljšanje obstoječe storitve</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.13</b>	<b>Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.14</b>	<b>Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.15</b>	<b>Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>

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



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

<b>F.33</b>	<b>Patent v Sloveniji</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.34</b>	<b>Svetovalna dejavnost</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
<b>F.35</b>	<b>Drugo</b>	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

**Komentar**


**12.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**  
**Osnačite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja**

	<b>Vpliv</b>	<b>Ni vpliva</b>	<b>Majhen vpliv</b>	<b>Srednji vpliv</b>	<b>Velik vpliv</b>	
<b>G.01</b>	<b>Razvoj visokošolskega izobraževanja</b>					
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"/>	
<b>G.02</b>	<b>Gospodarski razvoj</b>					
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"/>	
<b>G.03</b>	<b>Tehnološki razvoj</b>					

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="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.04</b>	<b>Družbeni razvoj</b>					
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"/>	
<b>G.05.</b>	<b>Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
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"/>	
<b>G.08.</b>	<b>Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<b>G.09.</b>	<b>Drugo:</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

**Komentar**

--

**13.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>12</sup>**

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

	5.	
Komentar		
Ocena		

#### 14. Izjemni dosežek v letu 2012<sup>13</sup>

##### 14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Natančen mehanizem, ki omogoča zgodnjo klinično zaščito med imunoterapijo s strupi kožekrilcev, še ni poznan. Naš cilj je bil zato ugotoviti, ali je vzpostavitev te zaščite povezana z FcεRI receptorjem oziroma z FcεRI povezano bazofilno funkcijo. V raziskavo smo vključili 60 odraslih in 48 otrok. Ekspresijo gena FcεRI in njegovo izražanje na površini ter občutljivosti bazofilcev za stimulacijo z anti-FcεRI protitelesi smo ugotavljali na začetku in tik pred prvim vzdrževalnim odmerkom po hitri ali počasnejši sheme. Pokazali smo, da se pri vseh bolnikih izrazito zmanjša občutljivost bazofilcev za stimulacijo z anti-FcεRI. Ekspresija FcεRI genov in/ali FcεRI na površini celic se je zmanjšala pri 34 do 100 % preiskovancev, z različno dinamiko med hitro in počasnejšo shemo. Naš rezultati kažejo izrazito desenzibilizacijo FcεRI poti po kratkotrajni imunoterapiji. Te prvič opisane spremembe so verjetno izjemno pomembne za vzpostavitev zgodnjih varovalnih mehanizmov.

##### 14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Razvoj diagnostične metode za ugotavljanje specifične senzitivnosti bazofilcev s pretočno citometrijo. Metoda se uporablja za napoved tveganja za anafilaktične reakcije med imunoterapijo s strupom ose in/ali čebele ter za ugotavljanje uspešnosti imunoterapije in provokacijskim testiranjem z določenimi alergeni, kot so na primer arašidi. Metodo se mednarodno uveljavlja in jo uporabljajo strokovnjaki oziroma strokovne skupine v več zdravstvenih zavodih izven držav.

## 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:*

Univerzitetna klinika za pljučne  
bolezni in alergijo Golnik

Peter Korošec

#### ŽIG

Kraj in datum: 

Golnik	22.3.2013
--------	-----------

**Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/49**

<sup>1</sup> Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>).

## [Nazaj](#)

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

<sup>3</sup> 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](#)

<sup>4</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>5</sup> 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](#)

<sup>6</sup> 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](#)

<sup>7</sup> 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](#)

<sup>8</sup> Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> 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](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

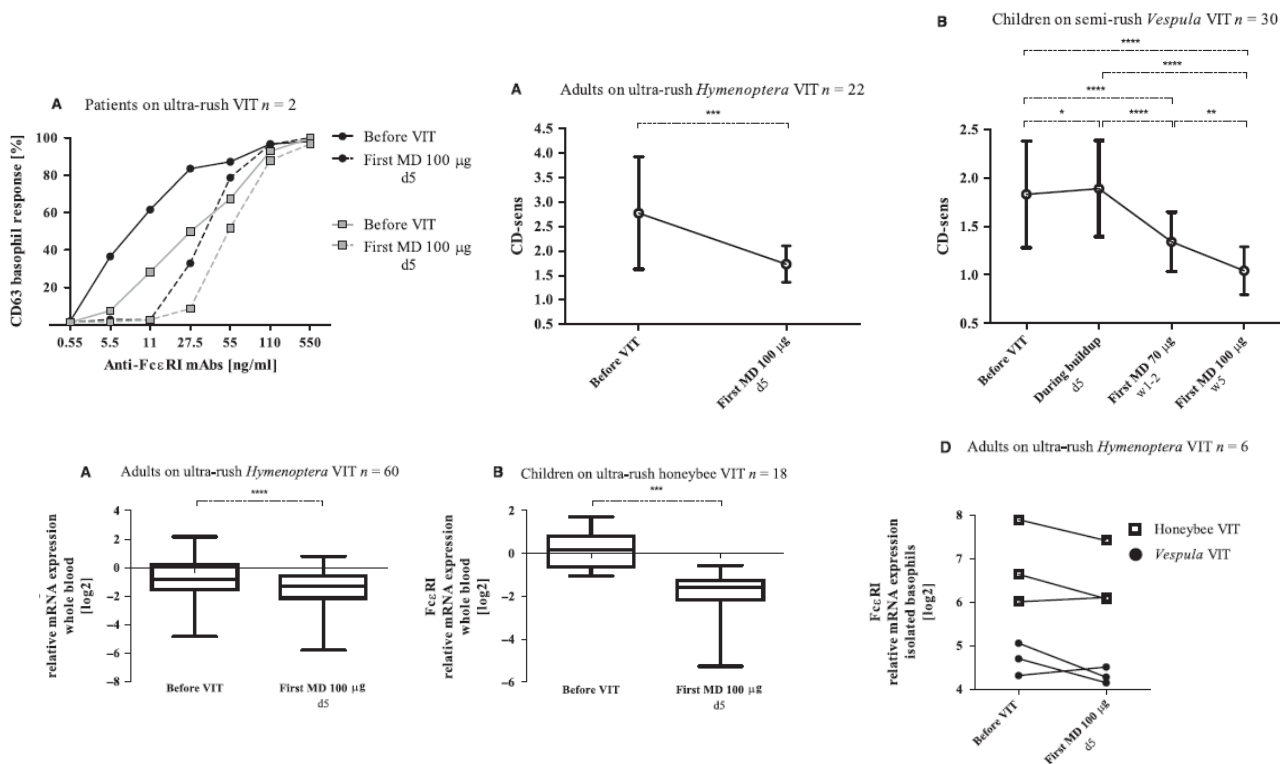
<sup>12</sup> Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitve dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analyze/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00  
EE-A5-A8-E3-97-CC-88-A9-C5-E0-4A-4B-B6-88-AC-E4-B4-88-27-1C

**Dosežek 1: Desenzibilizacija FcεRI poti po kratkotrajni imunoterapiji** Vir:

ČELESNIK, Nina, VESEL, Tina, RIJAVEC, Matija, ŠILAR, Mira, ERŽEN, Renato, KOŠNIK, Mitja, KLOFT ŽITNIK, S. E., AVČIN, Tadej, KOROŠEC, Peter. Short-term venom immunotherapy induces desensitization of Fc[epsilon]RI-mediated basophil response. *Allergy (Cph.)*, 2012, vol. 67, iss. 12, str. 1594-1600, ilustr., doi: [10.1111/all.12044](https://doi.org/10.1111/all.12044). [COBISS.SI-ID [30233305](https://www.cobiss.si/id/30233305)], kategorija: 1A1 (Z1, A')



**OZADJE:** Natančen mehanizem, ki omogoča zgodnjo klinično zaščito med imunoterapijo s strupi kožekrilcev, še ni poznan. Naš cilj je bil ugotoviti, ali je vzpostavitev te zaščite povezana z visoko afinitetnim receptorjem za protitelesa IgE (FcεRI) oziroma z FcεRI povezano bazofilno funkcijo.

**METODE:** V raziskavo smo vključili 60 odraslih in 48 otrok. Ekspresijo gena FcεRI in njegovo izražanje na površini ter občutljivosti bazofilcev za stimulacijo z anti-FcεRI protitelesi smo ugotavljali na začetku in tik pred prvim vzdrževalnim odmerkom (100 μg 5 dan) v primeru hitre sheme in na začetku, med, in tik pred prvima dvema vzdrževalnima odmerkoma (70 μg prvi do drugi teden; 100 μg 5. teden) v primeru počasnejše sheme.

**REZULTATI:** Pokazali smo, da se pri vseh bolnikih izrazito zmanjša občutljivost bazofilcev za stimulacijo z anti-FcεRI po obeh shemah imunoterapije. Ekspresija FcεRI genov in/ali FcεRI na površini celic se je zmanjšala pri 34 do 100 % preiskovancev, z različno dinamiko med hitro in počasnejšo shemo.

**ZAKLJUČKI:** Naši rezultati kažejo izrazito desenzibilizacijo FcεRI poti po kratkotrajni imunoterapiji. Te prvič opisane spremembe so verjetno izjemno klinično pomembne za vzpostavitev zgodnjih varovalnih mehanizmov.