

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/114



## ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

## A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

## 1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta</b>	J1-4170	
<b>Naslov projekta</b>	Celična signalizacija Tollu-podobnih receptorjev	
<b>Vodja projekta</b>	6628	Roman Jerala
<b>Tip projekta</b>	J	Temeljni projekt
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	7159	
<b>Cenovni razred</b>	D	
<b>Trajanje projekta</b>	07.2011 - 06.2014	
<b>Nosilna raziskovalna organizacija</b>	104	Kemijski inštitut
<b>Raziskovalne organizacije - soizvajalke</b>	106 2992	Institut "Jožef Stefan" EN-FIST CENTER ODLIČNOSTI
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 1.05	NARAVOSLOVJE Biokemija in molekularna biologija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07.	Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 3.04	Medicinske vede Medicinska biotehnologija

## B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta<sup>1</sup>

SLO

Tollu podobni receptorji (TLR) predstavljajo družino receptorjev prirojenega imunskega sistema, ki prepoznavajo različne molekularne vzorce značilne za patogene mikroorganizme ali za molekule, ki se sprostitjo ob poškodbi tkiva. Aktivacija TLR vodi do vnetja, ki se pojavi pri okužbah, avtoimunskih boleznih, raku in številnih drugih boleznih.

Dimerizacija receptorjev TLR sproži aktivacijo signalne poti, ki poteka pri večini TLR preko osrednje adapterske molekule MyD88, ki je sestavljena iz domen smrti (DD), TIR domene ter vmesne INT domene med njima. V projektu smo pojasnili molekulsko vlogo INT domene, ki pomembno sodeluje pri vezavi DD MyD88 na DD kinaze IRAK. Na osnovi peptida INT domene smo pripravili peptide, ki so inhibirali aktivacijo vnetne poti. Pokazali smo, da je dimerizacija TIR domen ključni dogodek v tvorbi Myddosoma in aktivacije signalne poti ter obenem pripravili zelo dobre inhibitorje signalizacije na osnovi dimera TIR domen povezanih preko obvite vijačnice, kar je podobno kot TcpB protein s katerim Brucella zmanjša odziv celice gostitelja na infekcijo. Dizajniran inhibitor je zelo učinkoviti zmanjšal signalizacijo preko TLR5, TLR4, TLR9 ne pa preko TNFR, kar kaže na njegovo dobro selektivnost. Odkrili smo, da se MyD88 preferenčno veže na fosfatidno kislino, ki je pomemben lipidni mediator in odkrili, da fosfatidna kislina in procesi, ki vodijo do njenega povečanja ojačajo aktivacijo preko MyD88. Preko TIR domene se MyD88 veže na dimeriziran receptor TLR ter IL1R. Pred kratkim so odkrili zelo pogosto mutacijo v TIR domeni MyD88 (L265P), ki se pojavlja v difuznem velikoceličnem B-limfomu in pri veliki večini pacientov z Waldenstromovo makroglobulinemijo. Raziskovalci so odkrili, da omenjena mutacija povzroča, da se mutirani proteini povezujejo med seboj, s čimer sprožijo aktivacijo signalnih poti, kar prepreči propad rakastih celic. Raziskali smo vpliv mutacije L265P na signalizacijo ter lastnosti TIR domen. Odkrili smo, da že sama mutirana TIR domena MyD88 sproži aktivacijo, ki je odvisno od prisotnosti endogenega MyD88, kar kaže na to, da lahko pride do povečanja aktivacije tudi v celicah, kjer je mutiran samo en alel. Poleg najbolj pogostih mutacij opisanih v literaturi smo pripravili dodatne umetne mutacije v bližini mutacij povezanih z limfomom ter tako da imajo podobne kemijske lastnosti. Raziskava je pokazala, da so med razvojem raka izbrane prav tiste mutacije, ki omogočijo najmočnejšo aktivacijo in s tem preživetje rakastih celic, ker so bile naravne mutante najbolj aktivne. V publikaciji so pokazali, da lahko rakave celice ubijejo z dodatkom peptida, ki prepreči dimerizacijo MyD88. Raziskava temelji na kombinaciji pristopov molekularne in celične imunologije z molekulskimi simulacijami.

ANG

Toll-like receptors (TLR) represent a family of receptors of innate immune system, recognizing different molecular patterns specific to pathogenic microorganisms or molecules which are released by the tissue damage. Activation of TLRs leads to inflammation, which occurs in infections, autoimmune diseases, cancer and many other diseases. Dimerization of receptors TLRs triggers activation of the signaling pathway which takes place in most of the TLR through the central adapter molecule MyD88, which consists of death domain (DD), the TIR domain and an intermediate domain INT between them. In this project, we explain the molecular role INT domain, which is involved in binding of the DD of MyD88 to the DD of kinase IRAK. Based on the peptide INT domain peptides were prepared which inhibited activation of the inflammatory pathway. We have shown that the TIR domain dimerization is a key event in the formation of Myddosom and activation of signaling pathways and prepared efficient inhibitors of signaling based on dimer of TIR domains connected via coiled-coil, which is similar to TcpB Brucella protein which impairs the response of host cells to infection. Designed inhibitor is very effective in decreasing signaling through TLR5, TLR4, TLR9 but not via the TNFR, which indicates its good selectivity. We have discovered that MyD88 preferentially binds to phosphatidic acid, which is an important lipid mediator and discovered that phosphatidic acid and processes increasing its concentration lead to the amplified activation MyD88. Through the TIR domain MyD88 binds to a dimerized receptors TLR and IL1R. Recently a very

common mutation in the TIR domain of MyD88 (L265P) has been discovered, which occurs in diffuse large B-cell lymphoma and in the vast majority of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Researchers have discovered that said mutation causes the mutated proteins to associate with each other, thereby triggering the activation of signaling pathways, preventing apoptosis of cancer cells. We investigated the effect of the mutation L265P in the signaling properties and TIR domains. We have discovered that the mere mutated MyD88 TIR domain triggers activation, which is dependent on the presence of the endogenous MyD88, which suggests that there may be an increase in the activation of the cells, with only one mutated allele. In addition to the most common mutations described in the literature, we prepared additional artificial mutations in the vicinity of mutations associated with lymphoma, and having similar chemical properties. Results showed selection of mutations during the development of cancer that exert the strongest activation, and thus the survival of cancer cells, where the natural lymphoma mutants were most active. The publication showed that the cancer cells are killed by the addition of the peptide, which prevented the dimerization of MyD88. The research involved productive combination of molecular and cellular immunology and molecular dynamics simulations.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu<sup>2</sup>

V projektu smo izvedli raziskave molekulskega mehanizma signalizacije preko signalnega adapterja MyD88. MyD88 je ključni adapter za signalizacijo Tollu podobnih receptorjev in IL-1 ter IL-18 signalne poti in je potreben za signalizacijo vseh TLR razen TLR3. MyD88 integrira odziv vseh TLR, zato je zelo pomemben v naravnem imunskem odzivu.

V okviru projekta smo pojasnili vlogo vmesne (intermediarne, INT) domene signalnega adapterja MyD88, kot smo si zastavili v načrtu projekta. Ta proteinski adapter posreduje aktivacijo vseh TLR receptorjev razen TLR3. Njegova odsotnost povzroči izjemno občutljivost na infekcije. Doslej je bilo znano, da imata TIR ter DD domena vlogo pri interakciji s TIR domenami TLR oziroma z DD domenami IRAK kinaz. Med obema domenama se nahaja pr. 40 AK dolga vmesna domena, katere odsotnost v alternativnem transkriptu MyD88S inaktivira MyD88. Pokazali smo, da se omenjen peptid veže na IRAK4 kinazo ter da vnos tega peptida v sesalske celice inhibira aktivacijo MyD88 odvisne signalne poti TLR, pri katerih je kot adapter potreben MyD88 (t.j. TLR4, TLR2, TLR9, TLR5) ter IL1R, ne pa TNFR. Identificirali smo N-končnih 9 AK kot najbolj pomembnih za interakcijo. Pokazali smo vnos omenjenega peptida v celico, ki smo ga dosegli z dodatkom peptida, ki omogoča penetracijo celične membrane ali acilne skupine. To je prvi primer, da smo z dodatkom acilne skupine uspeli v celice vnesti inhibitor signalne poti. V živalskem modelu endotoksemije smo pokazalo pomembno zmanjšanje produkcije proinflammatory citokinov in zmanjšanje smrtnosti, kar kaže na potencialno možnost uporabe v terapiji. Članek smo objavili v ugledni reviji na področju imunologije Journal of Immunology.

TIR (Toll/IL-1 receptor) domene posredujejo interakcijo med membranskimi Tollu-podobnimi receptorji ali IL-1R in signalnimi adapterji, ki vsebujejo TIR domene (MyD88, TRIF, TRAM, Mal). V naši hipotezi smo predpostavili, da se dimerna TIR domena močnejše veže na dimeren TLR kot monomer, ki je sicer inhibitor. Predvidevali smo, da v odsotnosti domene smrti dimerna TIR domena močnejše inhibira signalizacijo. To smo dejansko tudi opazili vendar je bilo presenečenje, da je dimer ob višjem izražanju pokazal konstitutivno aktivacijo, za kar je bila potrebna prisotnost adapterja MyD88. To nakazuje, da dimerna TRI domena MyD88 inducira tvorbo oligomerov MyD88, ki so konstitutivno aktivni. Dimerizacija preko obvite vijačnice je povzročila

močnejšo inhibicijo in skoraj nobene konstitutivne aktivacije. Pokazali smo, da dodatek dimerizacijske domene z obvito vijačnico pomembno izboljša inhibicijo aktivacije TLR ter IL1R. Proteine s TIR domenami izražajo tudi številne patogene bakterije, za katere so že poročali, da povzročijo imunosupresijo TLR signalne poti, kar so pripisovali bazično domeni, ki je podobna adapterju Mal. Ugotovili smo, da je boljša inhibicija ter odsotnost konstitutivne aktivnosti dimerne oblike TIR domene, posredovane z dimerizacijo preko obvite vijačnice vzrok za prisotnost takšne domene v TCP patogenih bakterij. Konkretno smo raziskali N-končno domeno proteina TcpB *Brucelle abortus*, za katero so že prej pokazali, da ima vlogo kot pomemben virulenčni dejavnik. Dodatek obvite vijačnice TcpB k TIR domeni MyD88 je povzročil izboljšanje inhibicije. Dodatek domene z obvito vijačnico je izboljšal inhibicijo širokega spektra TLRs in prepreči konstitutivno aktivacijo, pri čemer smo opazili doslej najboljšo inhibicijo TLR če smo uporabili obvito vijačnico, ki tvori zelo stabilen dimer. Ta tip proteina ima zato potencialno uporabo v terapiji, zato smo tudi vložili patentno prijavo. Na osnovi teh rezultatov smo predlagali molekularni model z MyD88 posredovanega signaliziranja, ki temelji na dimerizacijo domen TIR.

Nekateri mikroorganizmi izražajo proteine, ki vsebujejo TIR-domene, katerih funkcija je imunosupresija signalizacije TLR. V naših raziskavah smo odkrili vlogo dimerizacije TIR domene tako za inhibicijo, kot tudi za aktiviranje MyD88 signalne poti. Številni bakterijski proteini s TIR domeno (TCP) vsebujejo tudi domeno obvite vijačnice za dimerizacijo. Pokazali smo, da dodatek dimerizacijske domene z obvito vijačnico pomembno izboljša inhibicijo aktivacije TLR ter IL1R, kar je vzrok za prisotnost takšne domene v TCP patogenih bakterij. Konkretno smo raziskali N-končno domeno proteina TcpB *Brucelle abortus*, za katero so že prej pokazali, da ima vlogo kot pomemben virulenčni dejavnik.

Mutacije v MyD88 so povezane z limfomom, predvsem Leu 265 Pro (L265P) mutacija, ki se nahaja v TIR domeni. Ta in druge sorodne mutacije v TIR domeni MyD88 omogoči preživetje rakastih celic zaradi konstitutivne aktivacije NF-KB signalizacije. Ugotovili smo, da L265P in druge mutacije v TIR domeni, v nasprotju z dominantno negativno aktivnostjo domene divjega tipa TIR, sprožijo aktivacijo celic odvisno od endogenega MyD88. Mutirana TIR domena je imela povečano oligomerizacijo in vitro in je povzročila tvorbo citosolnih agregatov v celicah v katere smo jo vnesli. V teh celicah smo pokazali kolokalizacijo mutirane TIR domene z MyD88 ter IRAK1, ne pa s TIR domeno divjega tipa. Enak efekt agregacije smo opazili tudi pri celičnih linijah človeškega limfoma. Simulacija molekulske dinamike kaže, da mutacije povezane z limfomom ne povzročijo večje konformacijske spremembe v strukturi TIR domene ampak imajo alosterično delovanja preko spremembe mobilnosti aminokislin, ki povečajo težnjo po dimerizaciji. V nasprotju s predpostavko projekta se je izkazalo, da mutacija v TIR domeni ne poruši zvitja domene ampak povzroči njeno reorganizacijo, ki alosterično spremeni njeno afiniteto do asociacije z drugo domeno TIR. To smo dokazali s pripravo več mutacij znotraj domene TIR, kjer se je izkazalo, da velika večina umetnih mutacij ne povzroči konstitutivne aktivacije, čeprav smo izbrali mutacije na navidezno ekvivalentnih mestih kot tiste identificirane v limfomu, prav tako pa smo uvedli podoben tip mutacij. Ti rezultati kažejo, da so mutacije opažene v limfomu selekcionirane preko selekcijskega pritiska, ker le ustrezne mutacije zagotovijo signal za preživetje. Omenjene raziskave smo opravljali v sodelovanju s skupino prof. Alexandra Webra v Tuebingenu ter prof. Janeza Mavrija na Kemijskem inštitutu.

Analizirali smo vpliv 4 mutant v TIR domeni MyD88, ki so bile najdene pri pacientih z B-celičnim limfomom. V reporterskih HEK293 celicah smo pokazali konstitutivno aktivacijo NF $\kappa$ B signalne poti v mutantih, v največji meri prav v mutanti L265P. Pripravili smo tudi set umetnih mutant v TIR domeni človeškega MyD88 na mestih v bližini onkogenih mutacij ter s podoben spremembo lastnosti aminokislin. Za razliko od onkogenih mutant so umetne mutante pokazale zelo malo konstitutivne aktivnosti, kar kaže, da so mutacije, ki se pojavljajo pri limfomu izbrane preko selekcijskega pritiska, ker omogočijo preživetje rakasto spremenjenih celic. Pripravili smo peptid na osnovi TIR domene MyD88 iz segmenta, ki je udeležen v dimerizaciji ter segmenta, ki omogoči vnos peptida v celico. Izkazalo se je, da peptid povzroči smrt rakavih celic o omenjeno mutacijo MyD88.

MyD88 se ob aktivaciji združuje v velike skupke, imenovane Myddosom. Kristalna struktura dela Myddosoma iz DD MyD88, IRAK4 ter IRAK2 je pokazala tvorbo kompleksa sestavljenega iz 14 domen, od tega 6 DD domen MyD88. DD se nahaja na N-koncu MyD88, čeprav protein vsebuje tudi krajši N-terminalni segment, ki ni strukturiran. Ob prijavi projekta smo postavili hipotezo, da ta del MyD88 na področju raziskav povezave fosfatidne kisline in MyD88 smo dobili rezultate, ki potrjujejo to povezavo. Pripravili smo več mutant N-terminalnega konca MyD88. Skrajšanje N-konca MyD88 je povzročilo izgubo funkcionalnosti MyD88, ki je lepo korelirala z njeno difuzno lokalizacijo v primerjavi z aktivnimi variantami, ki so tvorile gruče. Medtem ko se divji tip MyD88 v celicah združuje v skupke pa je odstranitev N-konca povzročila difuzno lokalizacijo proteina. To kaže, da je ta segment bistven za asociacijo MyD88 na delu, ki je odgovoren za vezavo fosfatidne kisline.

Doseženi rezultati so pomembno prispevali k razumevanju delovanja naravnega imunskega sistema.

#### **4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>**

Delo na projektu je potekalo v skladu z predlogom projekta. V celoti smo izvedli vse cilje predlaganega projekta:

točka 1 (vloga INT domene pri signalizaciji preko MyD88) ,

točka 2 (vloga fosfatidne kisline pri signalizaciji MyD88)

točka 3 (mehanizem konstitutivne aktivacije MyD88 preko mutacij povezanih z limfomom)

točka 4 (vloga dimerizacije TIR domen za imunosupresijo bakterijskih TCP).

Vse rezultate razen dela na vplivu fosfatidne kisline smo že objavili, medtem ko bodo rezultati o vplivu fosfatidne kisline poslani v objavo v letu 2015.

#### **5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine<sup>4</sup>**

Ni bilo sprememb razen manjših sprememb v sestavi projektne skupine zaradi menjave služb in pododniške odsotnosti.

#### **6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine<sup>5</sup>**

Znanstveni dosežek

1.	COBISS ID	5607194	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Aktivacija mutant MyD88 povezabnega z limfomom preko alosterične oligomerizacije domene TIR	
	ANG	Activation of lymphoma-associated MyD88 mutations via allostery-induced TIR domain oligomerization	
Opis	SLO	MyD88, združuje signale več celičnih receptorjev TLR. Raziskovalci so odkrili, da omenjena mutacija povzroča, da se mutirani proteini povezujejo med seboj, s čimer sprožijo aktivacijo signalnih poti, kar prepreči propad rakastih celic. Raziskava je pokazala, da so med razvojem B-celičnega limfoma izbrane prav tiste mutacije, ki omogočijo najmočnejšo aktivacijo in s tem preživetje rakastih celic. Za aktivacijo zadošča mutacija v samo eni od dveh kopij gena, ker se mutirana oblika MyD88 veže tudi na normalno obliko proteina n sproži aktivacijo. V publikaciji so pokazali, da lahko rakave celice ubijejo z dodatkom peptida, ki prepreči dimerizacijo MyD88. Raziskava temelji na kombinaciji pristopov molekularne in celične imunologije z molekulskimi simulacijami	
	ANG	Myeloid differentiation 88 (MyD88) is the key signaling adapter of Toll-like and interleukin-1 receptors. Recurrent lymphoma-associated mutations, particularly Leu265Pro (L265P), within the MyD88 Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain sustain lymphoma cell survival due to constitutive nuclear factor $\kappa$ B signaling. We found that mutated TIR domains displayed an intrinsic propensity for augmented oligomerization and spontaneous formation of cytosolic Myddosome aggregates in lymphoma cell lines, mimicking the effect of dimerized TIR domains. Blocking of MyD88 oligomerization induced apoptosis. The L265P TIR domain can recruit the endogenous wild-type MyD88 for oligomer formation and hyperactivity. Molecular dynamics simulations and analysis of additional mutations suggest that constitutive activity is caused by allosteric oligomerization.	
Objavljeno v	Grune and Stratton.; Blood; 2014; Vol. 124, iss. 26; str. 3896-3904; Impact Factor: 9.775; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.037; A": 1; A': 1; WoS: MA; Avtorji / Authors: Avbelj Monika, Wolz Olaf-Oliver, Fekonja Ota, Benčina Mojca, Repič Matej, Mavri Janez, Krüger Jens, Schärfe Charlotta, Delmiro-Garcia Magno, Panter Gabriela, Kohlbacher Oliver, Weber Alexander N. R., Jerala Roman		
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek		
2.	COBISS ID	2910088	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Vloga vmesne INT domene MyD88 za aktivacijo in terapevtsko inhibicijo TLR	
	ANG	The role of intermediary domain of MyD88 in cell activation and therapeutic inhibition of TLRs	
Opis	SLO	Adapter MyD88 ima ključno vlogo pri signalizaciji TLR in IL-1R. MyD88 je sestavljen iz smrti domene in Toll/IL-1R domene, kateri povezuje vmesna domena (INT). Peptid na osnovi INT domene zavira aktivacijo TLR4 z LPS, če peptid vnesemo v celice. Ugotovili smo, da je tarča peptida INT IL-1R-povezana kinaze 4 (IRAK4). Poleg TLR4, INT peptid zavira tudi TLR5, ki TLR2, ki TLR9 in IL-1R signalizacija, ne pa TLR3, ki uporablja TRIF adapter. V živalskem modelu sepse, je INT peptid inhibiral proizvodnjo vnetnih citokinov in izboljšal preživetje, kar podpira terapevtsko uporabo INT peptidov za inhibicijo vnetij posredovanih preko MyD88.	
		Adaptor MyD88 has a pivotal role in TLR and IL-1R signaling and is involved in mediating excessive inflammation. MyD88 is composed of a death domain and a Toll/IL-1R domain connected by an intermediary domain (INT). The alternatively spliced form of MyD88 lacking the INT prevents signaling through MyD88-dependent TLRs. We designed a peptide from the	

		<p>INT and showed that it inhibits TLR4 activation by LPS when linked to a cell-penetrating peptide. As a new approach for the delivery of signaling-inhibitory peptides, INT peptide acylation also provided efficient cell translocation and inhibition of activation. We determined that INT peptide targets IL-1R-associated kinase 4. Furthermore, MyD88 mutant and molecular modeling refines the MyD88- IL-1R-associated kinase 4 interaction model based on the Myddosome structure. In addition to TLR4, INT peptide also inhibited TLR5, TLR2, TLR9, and IL-1R signaling but not TLR3, which uses Toll/IL-1R domain-containing adapter inducing IFN-<math>\beta</math> signaling adaptor. Inhibition of signaling in murine and human cells was observed by decreased NF-<math>\kappa</math>B activation, cytokine mRNA synthesis, and phosphorylation of downstream kinases. In the endotoxemic mouse model, INT peptide suppressed production of inflammatory cytokines and improved survival, supporting therapeutic application of INT peptides for the suppression of inflammatory conditions mediated by MyD88.</p>	
	ANG		
	Objavljeno v	Williams & Wilkins; The journal of immunology; 2011; Vol. 187, no. 5; str. 2394-2404; Impact Factor: 5.788; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 4.167; A': 1; WoS: NI; Avtorji / Authors: Avbelj Monika, Horvat Simon, Jerala Roman	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	4652570	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Ektodomena receptorja TLR4 prepreči konstitutivno aktivacijo
		ANG	Ectodomain of the toll-like receptor 4 prevents constitutive receptor activation
	Opis	SLO	Tollu podobni receptor 4 (TLR4) je vključen v aktivacijo prirojenega imunskega odziva pri velikem številu različnih bolezni. Kljub številnim študijam je vloga posameznih področij TLR4 v regulacijo aktivacije receptorja slabo poznana. Zamenjava TLR4 ektodomena z LPS-vezavnih proteinov MD-2 ali CD14 povzročilo močno konstitutivno aktivacijo, primerljivo z maksimalno stimulacijo receptorja z LPS. Enak učinek je bil dosežen z zamenjavo ektodomena z monomernim fluorescentnim proteinom ali s fragmentom 24 kDa giraze B. Tako smo pokazali nagnjenost do dimerizacije transmembranske in citoplazemske domene TLR4 in odkrili prej neznano funkcijo ektodomena na inhibicijo spontane dimerizacije receptorja. Konstitutivna aktivacija je bila izginila z zamenjavo ektodomena z ovalbuminom. Odstranitev N-terminalnih variante TLR4 je pokazala, da najmanjši segment ektodomena ki že preprečuje konstitutivno aktivnost obsega samo 90 ostankov (542-631) od skupno 608. Sklepamo, da je TLR4 receptor z nizkim pragom aktivacije, ki se lahko hitro sproži sproščanje inhibicije preko ektodomena. To je pomembno za občutljivost TLR4 aktivacije z različnimi agonisti.
		ANG	Toll-like receptor 4 (TLR4) is involved in activation of innate immune response in a large number of different diseases. Despite numerous studies, the role of separate domains of TLR4 in the regulation of receptor activation is poorly understood. Replacement of the TLR4 ectodomain with LPS-binding proteins MD-2 or CD14 resulted in a robust ligand-independent constitutive activation, comparable to the maximal stimulation of the receptor with LPS. The same effect was achieved by the replacement of the ectodomain with a monomeric fluorescent protein or a 24 kDa gyrase B fragment. This demonstrates an intrinsic dimerization propensity of the transmembrane and cytoplasmic domains of TLR4 and reveals a previously unknown function of the ectodomain in inhibiting spontaneous receptor dimerization. Constitutive activation was abolished by the replacement of ectodomain by a bulkier protein ovalbumin. N-terminal deletion variants of TLR4 revealed that the smallest segment of the ectodomain that already prevents constitutive activity comprises only 90 residues (542 to 631) out of

		the total 608 residues. We conclude that TLR4 represents a receptor with low threshold of activation, which can be rapidly activated by the release of inhibition exerted by its ectodomain. This is important for the sensitivity of TLR4 to activation by different agonists. TLR4 ectodomain has multiple roles in enabling ligand regulated activation, providing proper localization, while serving as an inhibitor to prevent spontaneous, ligand-independent dimerization.
	Objavljeno v	American Society of Biological Chemists.; The Journal of biological chemistry; 2011; Vol. 286, no. 26; str. 23334-23344; Impact Factor: 4.773; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.739; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Panter Gabriela, Jerala Roman
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	5026586 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> TR domena kot platforma za aktivacijo in inhibicijo signalizacije TLR
		<i>ANG</i> Toll/interleukin-1 receptor domain dimers as the platform for activation and enhanced inhibition of Toll-like receptor signaling
	Opis	<i>SLO</i> TIR domena posreduje interakcije med TLR (Toll-like) in IL-1 družine receptorjev in signalnih adapterjev. Medtem ko homotipske interakcije TIR domen posredujejo aktivacijo receptorja jih uporabljajo tudi mikrobi, ki vsebujejo proteine s TIR-domenami za imunosupresijo. V tem delu smo pojasnili vlogo dimerizirane TIR domene kot platforme za inhibicijo kot tudi za aktivacijo MyD88 signalne poti. Coiled-coil dimerizacijska domena, ki je prisotna v številnih bakterijskih TCPs močno povečuje inhibicijo TLR / IL-1R signalizacije. Dodatek umetne dimerizacijske domene je inhibiral širok spekter TLR in preprečil konstitutivno aktivacijo z dimerno platformo TIR. Predlagamo molekularni model MyD88 posredovane signalizacije na osnovi dimerizacije domen TIR kot ključnega koraka signalizacije.
		<i>ANG</i> TIR (Toll/IL-1 receptor) domains mediate interactions between TLR (Toll-like) or IL-1 family receptors and signaling adapters. While homotypic TIR domain interactions mediate receptor activation they are also usurped by microbial TIR-domain containing proteins for immunosuppression. Here we show the role of a dimerized TIR domain platform for the suppression as well as for the activation of MyD88 signaling pathway. Coiled-coil dimerization domain, present in many bacterial TCPs, potently augments suppression of TLR/IL-1R signaling. The addition of a strong coiled-coil dimerization domain conferred the superior inhibition against the wide spectrum of TLRs and prevented the constitutive activation by a dimeric TIR platform. We propose a molecular model of MyD88-mediated signaling based on the dimerization of TIR domains as the limiting step.
	Objavljeno v	American Society of Biological Chemists.; The Journal of biological chemistry; 2012; Vol. 287, no. 37; str. 30993-31002; Impact Factor: 4.651; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.761; A': 1; WoS: CQ; Avtorji / Authors: Fekonja Ota, Benčina Mojca, Jerala Roman
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

## 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	36962309 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Povezava med TIR domenami je osnova imunosupresije v bakterijskih infekcijah in aktivaciji MyD88 v B-celičnem limfomu



		ANG	Association of TIR domains underlying immunosuppression in bacterial infection and activation of MyD88 mediated cell signaling associated with B-cell lymphoma
Opis	SLO		Vabljen predavanje na 15.svetovnem kongresu imunologije v Milanu, avgusta 2013, kjer so se predstavili vsi vodilni imunologi.
	ANG		Invited lecture at 15th International Congress on Immunology (ICI), 22 -27 August 2013, Milano, Italy
Šifra	B.04 Vabljen predavanje		
Objavljeno v	2013; Avtorji / Authors: Fekonja Ota, Avbelj Monika, Jerala Roman		
Tipologija	3.15 Prispevek na konferenci brez natisa		
2.	COBISS ID	36959493	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Molekulski mehanizem aktivacije TLR4 z endogenimi agonisti in različnimi kemotipi LPS	
	ANG	Molecular mechanism of TLR4 activation by endogenous agonists and different chemotypes of LPS	
Opis	SLO	Vabljen predavanje na satelitskem kongresu 15.ICI v Mlanu: TLR4 signaling and beyond	
	ANG	Sattelite meeting SM7 of 15th ICI: Endotoxin, TLR4 signaling and beyond; Milano, Italy, 21 August 2013. Milano, 2013	
Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci		
Objavljeno v	2013; Avtorji / Authors: Jerala Roman		
Tipologija	3.15 Prispevek na konferenci brez natisa		
3.	COBISS ID	4905754	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Molekulski mehanizem aktivacije in inhibicije TLR4 in MyD88 signalizacije	
	ANG	Molecular mechanism of activation and inhibition inTLR4 and MyD88 mediated signaling	
Opis	SLO	Vabljen predavanje na Univerzi v Tokiu, Inštitut za medicinske znanosti, avgust 2011	
	ANG	Lecture at the Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan, August 23, 2011. Tokyo	
Šifra	B.04 Vabljen predavanje		
Objavljeno v	[S.n.]; 2011; Avtorji / Authors: Jerala Roman		
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi		
4.	COBISS ID	259787520	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Vloga domen adapterskega proteina MYD88 pri aktivaciji prirojene imunosti	
	ANG	Role of diferent domains of an adapter protein MyD88 in activation of innate immunity	
Opis	SLO	Mentorstvo doktorskega dela Monike Avbelj, v katerem je izvedla raziskave signalizacije MyD88 in vlogo INT domene.	
	ANG	Mentorship of the PhD of Minika Avbelj	
Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom		
Objavljeno v	M. Avbelj; 2011; XIV, 79, 11 f.; Avtorji / Authors: Avbelj Monika		
Tipologija	2.08 Doktorska disertacija		
5.	COBISS ID	4905498	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Molekularni mehanizem aktivacije in inhibicije inTLR4 in MyD88 posredovane signalizacijo	

	ANG	Molecular mechanism of activation and inhibition inTLR4 and MyD88 mediated signaling
Opis	SLO	V vabljenem predavanju na Univerzi v Osaki sem predstavil rezultate programske skupine na področju raziskav naravne imunosti. To je najbolj uspešna skupina s področja raziskav imunologije na svetu.
	ANG	In the invited lecture at the University of Osaka, I presented the results of the program group in the field of innate immunity. This is the most successful group in the field of immunology research worldwide.
Šifra	B.04 Vabljeno predavanje	
Objavljeno v	[S.n.]; 2011; Avtorji / Authors: Jerala Roman	
Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi	

## 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine<sup>7</sup>

--

## 9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine<sup>8</sup>

### 9.1. Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

V okviru projekta smo naredili pomembne korake v razumevanju molekulskega mehanizma signalizacije preko adapterskega proteina MyD88, ki je osrednji posrednik signalizacije TLR ter IL1R. Identificirali smo novo, doslej še neznano vlogo posameznih poddomen proteina MyD88, tako vmesne INT domene kot tudi N-terminalnega konca proteina pred DD. Ugotovili smo, da je dimerizacija TIR domen ključni korak ob aktivaciji pri čemer lahko umetna dimerizacija sproži aktivacijo ali povzroči boljšo inhibicijo, kar je zanimivo za razvoj novih terapevtskih strategij. Pojasnili smo molekularni mehanizem aktivacije mutant v TIR domeni MyD88, ki so povezane z velikoceličnim B-limfomom ter fizioloških posledic, ki izvirajo iz teh rezultatov.

ANG

Within the project we made significant advances towards understanding the molecular mechanism of signaling through the adapter protein MyD88, which is a central mediator of TLR signaling and IL1R. We have identified a new, so far unknown role of specific sub-domains of the protein MyD88, such as intermediate INT domain and the N-terminal end of the protein prior to DD. We found that the dimerization of the TIR domain is a key step in the activation of which enables the dimerization to trigger activation or coupled by coiled-coil induced dimerization to cause greater inhibition, which is interesting for the development of new therapeutic strategies. We explained the molecular mechanism of activation of the mutants in the TIR domain of MyD88, which are associated with B-cell lymphoma, and physiological effects, resulting from these results.

### 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

Rezultati projekta so pomembni za Slovenijo, ker so rezultati relevantni za zdravje, saj je naravna imunost pomembna tako za infekcije kot za druge vnetne bolezni in rak. Raziskave na tem področju omogočajo stik s svetovnim vrhom na področju imunologije, ki je pomembna za zdravje. Pomembna je vloga članov skupine za šolanje usposobljenih raziskovalcev, ki so sposobni reševati zahtevne znanstvene ter razvojne probleme. Uspehi na tem področju znanosti ter intenzivna mednarodna vpetost pomenijo promocijo Slovenije kot znanstveno razvite države ter za promocijo znanosti kot ključnega dejavnika uspešnega razvoja Slovenije.

ANG

The results of the project are important for Slovenia, since the results are relevant to the health, since the innate immunity is important for infectious diseases as well as for other inflammatory diseases and cancer. Research in this area allows the contact with the world class

research in the field of immunology, which is particularly important for health. The important role of the group members for training qualified researchers who are able to solve complex scientific and developmental problems. Success in this field of science and intense international involvement the promotion of Slovenia as the scientifically developed country and for the promotion of science as a key factor in the successful development of Slovenia.

**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		
<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>Spodobnost 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 upravljaljskih 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 upravljaljskih 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/varovanju 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**

**11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!**  
**Označite 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="text"/>	<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="text"/>	<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>					
<b>G.06.</b>	<b>Varovanje okolja in trajnostni razvoj</b>					
<b>G.07</b>	<b>Razvoj družbene infrastrukture</b>					
	Informacijsko-komunikacijska					

G.07.01.	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**

--

**12.Pomen raziskovanja za sofinancerje<sup>11</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		

**13.Izjemni dosežek v letu 2014<sup>12</sup>****13.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Pred štirimi leti so raziskovalci iz ZDA ugotovili, da je pri določenih vrstah limfoma, raka belih krvničk, zelo pogosta mutacija proteina MyD88, ki v celicah posreduje informacijo o bakterijskih in virusnih infekcijah. MyD88, združuje signale več celičnih receptorjev TLR. Raziskovalci so odkrili, da omenjena mutacija povzroča, da se mutirani proteini povezujejo med seboj, s čimer sprožijo aktivacijo signalnih poti, kar prepreči propad rakastih celic. Raziskava je pokazala, da so med razvojem raka izbrane prav tiste mutacije, ki omogočijo najmočnejšo aktivacijo in s tem preživetje rakastih celic. Za aktivacijo zadošča mutacija v samo eni od dveh kopij gena, ker se mutirana oblika MyD88 veže tudi na normalno obliko proteina n sproži aktivacijo. V publikaciji so pokazali, da lahko rakave celice ubijejo z dodatkom peptida, ki prepreči dimerizacijo MyD88. Raziskava temelji na kombinaciji pristopov molekularne in celične imunologije z molekulskimi simulacijami.

**13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek**

O rezultatih našega dela smo v letu 2014 poročali na več znanstvenih konferencah, od Japonske do ZDA, pa tudi v širši javnosti, preko sporočila za tiska, ki so ga povzeli številni mediji, od



spletnih poročil do tiska. O najpomembnejšem rezultatu je bil pripravljen prispevek v reviji *Medicina danes*.

## 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:*

Kemijski inštitut

Roman Jerala

### ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

10.3.2015

### Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/114

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

<sup>2</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>3</sup> Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>4</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>5</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>6</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>7</sup> 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](#)

<sup>8</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>9</sup> Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

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

<sup>11</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>12</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (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 priložko/-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/2015 v1.00a

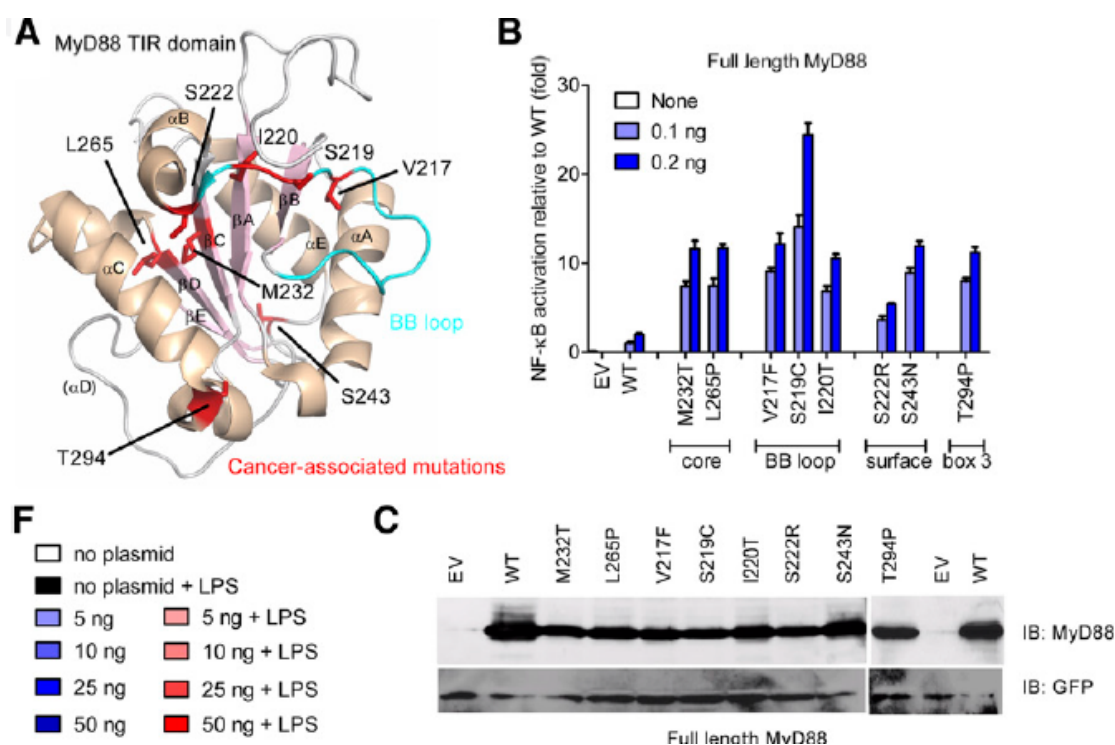
64-5E-31-E0-F0-EF-AC-D3-7C-40-81-6A-15-1B-2F-A4-91-0F-DD-75

## **Priloga 1**

# VEDA

## Področje: 3.01 Mikrobiologija in imunologija

Dosežek 1: Molekulski mehanizem aktivacije imunskega sistema mutacije proteina MyD88 pri limfomu Vir: Blood 2014, Avbelj in sod.



Pred štirimi leti so raziskovalci iz ZDA ugotovili, da je pri določenih vrstah limfoma, raka belih krvničk, zelo pogosta mutacija proteina MyD88, ki v celicah posreduje informacijo o bakterijskih in virusnih infekcijah. MyD88, združuje signale več celičnih receptorjev TLR. Raziskovalci so odkrili, da omenjena mutacija povzroča, da se mutirani proteini povezujejo med seboj, s čimer sprožijo aktivacijo signalnih poti, kar prepreči propad rakastih celic. Raziskava je pokazala, da so med razvojem raka izbrane prav tiste mutacije, ki omogočijo najmočnejšo aktivacijo in s tem preživetje rakastih celic. Za aktivacijo zadošča mutacija v samo eni od dveh kopij gena, ker se mutirana oblika MyD88 veže tudi na normalno obliko proteina n sproži aktivacijo. V publikaciji so pokazali, da lahko rakave celice ubijejo z dodatkom peptida, ki prepreči dimerizacijo MyD88. Raziskava temelji na kombinaciji pristopov molekularne in celične imunologije z molekulskimi simulacijami.