

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/248



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	Z3-3656
Naslov projekta	Regulacija T celičnih funkcij z alfa-tip 1-polariziranimi (alfaDC1) in standardnimi dendritičnimi celicami (sDC)
Vodja projekta	25494 Nataša Obermajer
Tip projekta	Zt Podoktorski projekt - temeljni
Obseg raziskovalnih ur	3400
Cenovni razred	A
Trajanje projekta	05.2010 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	106 Institut "Jožef Stefan"
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.04
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.04 Medicinska biotehnologija

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

Pomembna sprememba pri rakavih bolnikih, ki jo inducirajo tumorske celice je nastanek mehanizmov odpornosti na imunski sistem. Na ta način se tumorske celice izognejo odstranitvi s pomočjo imunskega odziva. Za spodbuditev imunskega odziva pri rakavih bolnikih, indukcijo imunskega spomina ter prekinitvev imunske tolerance

proti tumorju so se dendritične celice (DC) izkazale kot idealno celično orodje. Za uspešno imunološkoinducirano regresijo tumorja, je ključnih več značilnosti tako samih DC, kot tudi tumorskega mikookolja, ki narekuje učinkovitost DC pri spodbuditvi endogenega protitumorskega imunskega odziva.

Pri podoktorskem projektu bomo analizirali mehanizem razlike v sposobnosti α DC1 in sDC, da inducirajo izražanje posameznih CKR in integrinskih receptorjev ter aktivacijo tumorsko-specifičnih limfocitov T, kot četrti signal DC, ki je bistven za učinkovitost DC-tumorskih vakcin. Preverjali bomo hipotezo, da imajo DC, ki zorijo v različnih okoljih, poleg različne sposobnosti indukcije tipa-1 napram tipu-2 odziva (signal 3) tudi različno sposobnost regulacije izražanja CKR in integrinskih receptorjev v tumorsko-specifičnih imunskih celicah (signal 4). Nadalje bomo raziskali kako različna regulacija integrinskih funkcij α DC1s in sDC-tretiranih T celic lahko vpliva na njihov migracijski potencial in aktivacijo. Zasedovali bomo naslednji specifični cilj:

Specifični cilj: Pokazati, da DC, ki zorijo v različnih okoljih (α DC1 vs. sDC) različno regulirajo kemokinsko odzivnost tumorsko-specifičnih T celic in vitro ter in vivo zaradi sprememb CKR in integrinskih receptorjev. α DC1 in sDC lahko spreobrnejo vzpostavljene CKR in integrinske receptorje na tumorsko-induciranih T celicah pri bolnikih, ki prejemajo α DC1-in sDC-osnovana protitumorska cepiva.

Sprva bomo okarakterizirali izražanje, kot tudi aktivacijo integrinskih receptorjev v α DC1- in sDC- tretiranih tumorsko-specifičnih limfocitih T z uporabo monoklonskih protiteles, ki prepoznavajo aktivno obliko integrinskih receptorjev (mAb24 ali KIM127). Določili bomo migracijski potencial (polarizirana migracijska morfologija) α DC1- in sDC-tretiranih tumorsko-specifičnih limfocitov T z gojenjem celic v 2-D in 3-D modelih (ICAM-1 in Matrigel prekrute površine). Izvedli bomo specifične adhezijske teste, s katerimi bomo določili vlogo integrinov pri adheziji α DC1- in sDC- tretiranih tumorsko-specifičnih limfocitov T na rezine tumorskih tkiv kot tudi infiltracijo T celic v tumorje.

ANG

We propose to analyze the mechanism of the differential ability of α DC1s and sDC to induce distinct CKR and integrin receptor expression and activation in tumor-specific T cells, as the fourth DC-related signal essential for the efficacy of DC-based cancer vaccines. We will test the hypothesis that DCs maturing in different environments, in addition to their differential ability to induce type-1 versus type 2 responses (delivery of signal 3), can also differentially regulate the expression of CKRs and integrin receptors in tumor-specific immune cells (delivery of signal 4). We will determine how differential regulation of integrin function in α DC1s and sDC- primed T cells may affect their migratory potential and activation. We will pursue the following aim:

Specific Aim: Demonstrate that DCs maturing in different conditions (α DC1 vs. sDC) differentially regulate chemokine responsiveness of melanoma-specific T cells in vitro and in vivo. We will directly test the hypothesis that α DC1 and sDCs can (differentially) modulate the CKR and integrin receptor patterns in melanoma-specific T cells (in vitro), and can revert the established CKR and integrin receptor patterns on the tumor-induced T cells in patients receiving α DC1-based and sDC-based cancer vaccines.

First, we will characterise the expression as well as the activation state of integrin receptors in α DC1 and sDCs modulated tumor-specific T cells by using monoclonal antibodies recognizing the active form of integrin receptors (mAb24 or KIM127). We will determine the migratory potential (polarized migration-associated morphology) of α DC1 and sDCs modulated tumor-specific T cells by culturing T cells in 2-D and 3-D models using intercellular adhesion molecule – 1 (ICAM-1) and Matrigel coated surfaces. We will use specific adhesion assays to analyse the role of integrins in tumor-specific T cell

adhesion to tumor tissues sections themselves as well as in T cell infiltration in tumors.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

V okviru programa raziskovalnega projekta smo se posvetili vprašanju izboljšanja učinkovitosti cepiv na osnovi DC. Delo je potekalo v treh sklopih:

1. analiza mehanizmov celične adhezije na razliko v sposobnosti aDC1 in sDC, da inducirajo

aktivacijo tumorsko-specifičnih

limfocitov T in v tem oziru razvoj optimiziranih metod

pridobivanja in antigenske obdelave zrelih DC z namenom maksimalne indukcije CTL in Th1

protitumorskih odzivov.

2. vpliv adhezijskih molekul, izraženih na DC, na njihovo diferenciacijo ter funkcijske sposobnosti

3. vpliv tumorskega mikrookolja na protitumorske imunske odziv, in sicer ovrednotenje

mehanizmov posameznih bioloških dejavnikov vključenih v regulacijo tumorskega mikrookolja. Identifikacija koristnih in neželenih dejavnikov, pomen

aktivacije/inhibicije teh

dejavnikov za optimalen protitumorski učinek.

Ad1) V okviru raziskav vpliva celične adhezije na sposobnost DC, da inducirajo aktivacijo tumorspecifičnih

limfocitov T (CTL), smo razvili novo in potencialno klinično uporabno metodo *ex vivo* priprave DC, ki

proizvajajo velike količine citokina IL12p70 (DC^{high}IL12), ki je ključno pomemben za močno aktivacijo

CTL, ki proizvajajo velike količine grancima B in so visoko citotoksične. DC z visoko sposobnostjo

produkcije IL12p70 so se izkazale kot močni iniciatorji imunskega odziva. Zato tovrstna metoda

priprave DC omogoča klinično uporabo DC^{high}IL12 v imunoterapijah bolnikov z imunskimi

pomanjkljivostmi, kot so kronične okužbe in rak.

Nova metoda priprave klinično uporabnih DC zajema pripravo DC v prisotnosti blebbistatina v

kombinaciji s IFN γ

ter maturacijskega dejavnika (TNF α

, CD40L, poly(I:C). Znano je, da

adhezija znatno vpliva na sposobnost DC, da proizvajajo posamezne citokine. DC, ki zorijo z

IFN γ

v kombinaciji s CD40L ali poly(I:C) v odsotnosti adhezije, proizvajajo značilno manj IL12p70,

kot DC, ki zorijo v ustreznih adhezijskih pogojih. Nezrele DC tvorijo t.i. podosome, ki služijo kot

adhezijske structure. Blebbistatin je inhibitor nemišičnega miozina IIA in vpliva na protruzijo podosomov.

Preko the mehanizmov si lahko razlagamo vpliv Blebbistatina v kombinaciji IFN γ na DC produkcijo

IL12p70.

Nova metoda priprave DC^{high}IL12 je trenutno predmet obravnave v okviru patentne prijave na Univerzi v

Pittsburghu, USA.

Ad2) V okviru preučevanja vplivov adhezijskih molekul na uspešno diferenciacijo DC, smo raziskali

pomen posameznih integrinskih receptorjev ter ligandov receptorja DCSIGN. DCSIGN

je lektin, ki je selektivno izražen na določenih vrstah DC, vključno z DC, ki nastanejo iz monocitov. Preučili smo vlogo DCSIGNa pri procesu IL4 vodene diferenciacije DC iz monocitov, izoliranih iz periferne krvi. Uporabili smo dve različni protitelesi proti DCSIGNu, ki se razlikujeta v aktivaciji po vezavi na DCSIGN. V celičnih kulturah v prisotnosti DCSIGN ligandov nastale nezrele DC niso izražale kazalcev, ki so specifični za DC, kot so CD1a in DCSIGN. Pod vplivom zoritvenih dejavnikov so te DC zorele v šibko CD80/CD86+ celice z visoko izraženim ILT3 ter CD14 dejavnikom (makrofagni označevalec). Poleg tega so DC izkazovale tolerogeni potencial, razviden iz visoke produkcije citokina IL10 ter šibke alostimulatorne sposobnosti ter induciranja CD4+ celic T z nizko produkcijo IFNg.

. DC so kazale zmanjšano aktivacijo p38 MAPK, STAT1 ter STAT6 o aktivaciji z LPS. Ti rezultati kažejo na ključno vlogo DCSIGN pri diferenciaciji DC iz monocitov.

Ad3) Ena poglobitnih pomanjkljivosti celičnih terapij na osnovi DC je, da tumorsko mikrookolje ne omogoča imunskim celicam, ki vstopijo v takšno močno supresivno okolje, da bi inducirale močan protitumorski imunski odziv. Zato je pomembna komponenta uspešne celične terapije poleg spodbujanja imunskega odziva tudi zaviranje supresorske komponente tumorskega mikrookolja. V okviru programa raziskovalnega projekta smo ugotovili, da je pomemben mediator, ki preprečuje uspešno diferenciacijo DC v tumorskem mikrookolju, s tumorjempovezni dejavnik vnetja, prostaglandin E₂ (P G E₂). PGE₂ zavira diferenciacijo DC iz monocitov ter inducira nastanek mieloidnih supresorskih celic (MDSC), ki so pomembna komponenta supresorskega tumorskega mikrookolja. Ugotovili smo, da ima PGE₂ osrednjo vlogo pri nastanku supresorskih celic ter inducira izražanje immunosupresorskih faktorjev v monocitnih prekurzorjih MDSC, kot so arginaza1, IDO1, IL10, iNOS, kot tudi COX2. Z indukcijo izražanja COX2 encima, ki je glavni regulator sinteze PGE₂, se v monocitih razvije pozitivna povratna zanka COX2/PGE₂, ki nadalje nadzira in ohranja supresivni fenotip ter funkcije MDSC. Celecoxib, kot selektivni zaviralec COX2, je uspešno zmanjšal supresivni potencial MDSC, izoliranih iz ascitesa bolnikov z ovarijskim rakom, pri čemer sta ključna receptorja, ki posredujeta vplive PGE₂, EP2 in EP4. Identifikacija PGE₂ kot ključnega mediatorja za nastanek MDSC pri bolnikih z ovarijskim rakom narekuje uporabo specifičnih zaviralcev COX2 v imunoterapijah rakavih bolnikov.

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

V okviru programa raziskovalnega projekta smo naslovili ključna vprašanja, ki smo si jih zastavili v okviru raziskovalne hipoteze in dodatno razširili ključne cilje za izboljšanje učinkovitosti cepiv na osnovi DC. V okviru treh sklopov smo analizirali:

1. pomen mehanizmov celične adhezije na razlike med PGE2 in IFN γ inducirano razliko v sposobnosti aDC1 in sDC, da inducirajo aktivacijo tumorskospecifičnih limfocitov T
2. vpliv adhezijskih molekul integrinov ter DCSIGN, izraženih na DC, na njihovo diferenciacijo ter funkcijske sposobnosti
3. vpliv tumorskega mikrookolja in v njem prisotnih mediatorjev vnetja na protitumorske imunske odzive: vpliv PGE2 na nastanek mieloidnih supresorskih celic

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

Sprememb programa ali sestave projektne skupine ni bilo. In sicer, bistvenih odstopanj ali sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta, ali sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v letu 2011 in 2012, ni bilo.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek		
1.	COBISS ID	3111793
		Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Pozitivna povratna zanka med PGE2 in COX2 preusmeri diferenciacijo človeških dendritičnih celic k stabilnim mieloidnim supresorskim celicam
	ANG	Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells towards stable myeloid-derived suppressor cells
Opis	SLO	Dendritične celice (DC) in mieloidne supresorske celice (MDSC) izkazujejo nasprotni vlogi v imunskem sistemu. Vzpostavitev pozitivne povratne zanke med prostaglandinom E2 (PGE2) in COX2, ključnim regulatorjem sinteze PGE2, predstavlja odločilen dejavnik za preusmeritev razvoja CD1a+ DC v CD14+CD33+CD34+ monocitne MDSC. PGE2 in COX2 aktivatorji (LPS, IL1b ali IFN γ) vsi inducirajo izražanje COX2 ter s tem blokirajo diferenciacijo v CD1a+ DC in inducirajo endogeni PGE2, IDO1, IL4Ra, NOS2 in IL10, tipične supresivne dejavnike povezane z MDSC. Osrednja vloga COX2/PGE2 povratne zanke pri indukciji in vzdrževanju MDSC kaže potencial manipulacije tega mehanizma za povečanje ali supresijo imunskih odzivov pri raku, avtoimunskih boleznih ali transplantacijah.
	ANG	Dendritic cells (DCs) and myeloidderived suppressor cells (MDSCs) show opposing roles in the immune system. The establishment of positive feedback loop between prostaglandin E2 (PGE2) and COX2, the key regulator of PGE2 synthesis, represents the determining factor in redirecting the development of CD1a+ DCs to CD14+CD33+CD34+ monocytic MDSCs. Exogenous PGE2 and COX2 activators (LPS, IL1b orIFN γ), all induce monocyte expression of COX2, blocking their differentiation into CD1a+ DCs and induce endogenous PGE2, IDO1, IL4Ra, NOS2 and IL10, typical MDSCassociated suppressive factors. The central role of COX2/PGE2 feedback in the induction and persistence of MDSCs highlights the potential for its manipulation to enhance or suppress immune responses in cancer, autoimmunity or transplantation. The central role of COX2/PGE2 feedback in the induction and persistence of MDSCs highlights the potential for its manipulation to enhance or suppress immune responses in cancer, autoimmunity or transplantation.

	Objavljeno v	Grune and Stratton.; Blood; 2011; Vol. 118, no. 20; str. 5498-5505; Impact Factor: 9.898;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.259; A": 1;A': 1; WoS: MA; Avtorji / Authors: Obermajer Nataša, Muthuswamy Ravikumar, Lesnock Jamie, Edwards Robert P., Kalinski Pawel	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	3141745	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	PGE2-odvisna produkcija CXCL12 in izražanje CXCR4 nadzoruje akumulacijo človeških MDSC v okolje ovarijskega raka
		ANG	PGE2-dependent CXCL12 production and CXCR4 expression control the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment
	Opis	SLO	Signali, ki jih posreduje CXCL12 (SDF1) in njegov receptor CXCR4, so osrednje vključeni v progresijo raka tako direktno, z aktivacijo rakavih celic, kot tudi posredno z indukcijo angiogeneze in rekrutiranjem regulatornih celic T in plazmacitoidnih dendritičnih celic. V ascitesu, izoliranem iz bolnic z rakom jajčnikov, s tumorjempovezani vnetni dejavnik prostaglandin E2 (PGE2) uravnava CXCL12 in CXCR4 ter s tem privablja mieloidne supresorske celice (MDSC) v mikrookolje ascitesa. PGE2 je odgovoren tako za izražanje funkcionalnega CXCR4 v MDSC, kot tudi za produkcijo CXCL12. Delež CD11b+CD14+CD33+CXCR4+ MDSC močno sovпада z vrednostmi CXCL12 in PGE2 v ascitesu bolnic. Skupno n aši rezultati kažejo osrednjo vlogo PGE2 pri akumulaciji MDSC preko CXCL12/CXCR4 poti ter s tem zagotavljajo princip ciljanja PGE2 signalizacije pri terapiji raka jajčnikov.
		ANG	Signals mediated by CXCL12 (SDF1) and its receptor CXCR4 are centrally involved in cancer progression, both directly by activating cancer cells and indirectly by inducing angiogenesis plus recruiting T regulatory and plasmacytoid dendritic immune cells. In ascites isolated from ovarian cancer patients, both CXCL12 and CXCR4 are controlled by the tumorassociated inflammatory mediator prostaglandin E2 (PGE2), which attracts myeloidderived suppressor cells (MDSC) into the ascites microenvironment. In this setting, PGE2 was essential both for expression of functional CXCR4 in cancerassociated MDSCs and for production of its ligand CXCL12. Frequencies of CD11b+CD14+CD33+CXCR4+ MDSCs closely correlated with CXCL12 and PGE2 levels in patient ascites. Together, our findings elucidate a central role for PGE2 in MDSC accumulation triggered by the CXCL12CXCR4 pathway, providing a powerful rationale to target PGE2 signaling in ovarian cancer therapy.
	Objavljeno v	Waverly Press; Cancer research; 2011; Vol. 71, no. 24; str. 7463-7470; Impact Factor: 7.856;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.889; A': 1; WoS: DM; Avtorji / Authors: Obermajer Nataša, Muthuswamy Ravikumar, Odunsi Kunle O., Edwards Robert P., Kalinski Pawel	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	2895473	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Načrtovanje, sinteza in ocena aktivacije manozno-osnovanih antagonistov DCSIGN
		ANG	Design, synthesis and activity evaluation of mannose-based DC-SIGN antagonists
		V članku opisujemo načrtovanje, sintezo in oceno aktivnosti glikomimetičnih antagonistov DCSIGN,	

Opis	SLO	ki uporabljajo manozo za sidranje v prepoznavno domeno proteinogljikov hidrat (CRD). Molekule so bile načrtovane na podlagi strukture znanih psudomanobiozidnih antagonistov 1, z vključitvijo dodatnih hidrofobnih skupin, ki naj bi zavzele mesto v lipofilnih področjih DCSIGN CRD regije. Rezultati kažejo, da sintetizirane spojine močno zavirajo DCSIGNposredovano adhezijo na plošče, prekrite z mananom. Poleg tega smo izvedli in silico sidranje z namenom racionalizacije rezultatov in da bi lahko predlagali nadaljne optimizacije.
	ANG	In this article, we describe the design, synthesis and activity evaluation of glycomimetic DCSIGN antagonists, that use a mannose residue to anchor to the protein carbohydrate recognition domain (CRD). The molecules were designed from the structure of the known pseudomannobioside antagonist 1, by including additional hydrophobic groups, which were expected to engage lipophilic areas of DCSIGN CRD. The results demonstrate that the synthesized compounds potently inhibit DCSIGNmediated adhesion to mannan coated plates. Additionally, in silico docking studies were performed to rationalize the results and to suggest further optimization.
Objavljeno v	Kluwer;Kluwer/ESCOM; Molecular diversity; 2011; Vol. 15, no. 2; str.347-360; Impact Factor: 3.153;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.543; A': 1; WoS: DW, DX, DY; Avtorji / Authors: Obermajer Nataša, Sattin Sara, Colombo Cinzia, Bruno Michela, Švajger Urban, Anderluh Marko, Bernardi Anna	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	3079281 Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Ključna vloga COX2/PGE2 pri nastanku in regulaciji tumorskega imunskega odziva- pomen inhibicije PGE2 pri protitumorski imunoterapiji
	ANG	Key role of COX2/PGE2 in development and regulation of tumor immune response significance of PGE2 inhibition in antitumor therapy
Opis	SLO	PGE2 je s tumorjem povezani vnetni dejavnik, ki je vpleten v nastanek in regulacijo imunskega odziva v tumorskem okolju. PGE2 vpliva na mieloidne celice, in sicer akumulacijo in funkcijo teh celic. S tumorjempovezni PGE2 povzroči nastanek COX2/PGE2 pozitivne povratne zanke v mieloidnih prekursorjskih celicah, ki vodi v indukcijo in akumulacijo imunosupresorskih mieloidnih celic, MDSC. Akumulacija je posledica COX2/PGE2-reguliranega vztrajnega izražanja imunosupresorskih dejavnikov IL10, NOS2, IDO1, ARG1, IL4Ra ter CXCR4CXCL12odvisnega zadrževanja MDSC v tumorskem okolju. Supresorski dejavniki, ki so pod nadzorom COX2/PGE2 povratne zanke v MDSC, močno zavirajo CTL imunske odzive. Inhibicija COX2/PGE2 povratne zanke s COX2 inhibitorjem celecoxibom ali EP2 in EP4 antagonistami uspešno zavre izražanje imunosupresorskih dejavnikov in supresijo CTL ter migracijsko

		afiniteto MDSC v tumorsko okolje. Navedena dejstva nakazujejo na velik smisel inhibicije COX2/PGE2 povratne zanke pri terapiji rakavih obolenj.
	ANG	PGE2 is tumor-associated inflammatory mediator involved in development and regulation of tumor immune response. PGE2 affects myeloid cells, in particular it controls their accumulation as well as their functions. Tumor-associated PGE2 induces COX2/PGE2 feedback loop in myeloid precursor cells, promoting the induction and accumulation of myeloid-derived suppressor cells, MDSCs. Accumulation ensues from persistent COX2/PGE2regulated expression of immuno-suppressive factors IL10, NOS2, IDO1, ARG1, IL4Ra and CXCR4/CXCL12dependent resistance of MDSC in tumor environment. COX2/PGE2controlled suppressive factors prevent CTL immune responses. Inhibition of COX2/PGE2 feedback with COX2 inhibitor celecoxib or EP2 and EP4 antagonists prevents expression of immunosuppressive factors and CTL suppression as well as migration capacity of MDSCs in tumor environment. The results demonstrate the rationale for inhibition of COX2/PGE2 feedback loop in antitumor therapy.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	2011; Avtorji / Authors: Obermajer Nataša
	Tipologija	3.16 Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
2.	COBISS ID	3130993 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO DCSIGN antagonisti novo orožje za premagovanje okužb z virusom HIV
		ANG DC-SIGN antagonists - a novel weapon to combat HIV infection
	Opis	<p>DCSIGN je tip II lektina vrste C je adhezijska molekula, ki se nahaja na dendritičnih celicah (DC). Omogoča nekatere funkcije DC, vključno z migracijo, prepoznavanjem patogenov, internalizacijo in procesiranje antigenov ter njihovo povezovanje s celicami T. HIV1 vstopi v DC preko vezave na DCSIGN in s tem uide običajni litični poti, ki se zgodi v endosomih DC ter se na ta način izogne obrambnemu sistemu imunskega sistema. Podoben mehanizem preživetja je bil opažen tudi pri nekaterih drugih patogenih. To dejstvo postavlja DCSIGN kot pomembni receptor za načrtovanje posameznih protiinfekcijskih učinkovin, ki bi onemogočale interakcijo patogenov z DCSIGN ter prvi korak okužbe s patogeni. V članku podajamo razvoj DCSIGN antagonistov, s poudarkom na glikomimetičnem pristopu. Ker DCSIGN veže manozne in fukozne oligoin polisaharide, so načrtovali strukturne mimetike ter z njimi zavrlji interakcijo patogena z DCSIGN. Poleg tega nedavne in vitro raziskave kažejo, da antagonisti DCSIGN učinkovito blokirajo okužbo CD4+ celic T s patogeni, kot sta HIV1 in Ebola. Čeprav DCSIGN ni bil preizkušen in vivo kot primerna tarča za učinkovine, pričakujemo DCSIGN antagoniste kot novo in močno obetavno skupino protiinfektivnih učinkovin</p>

		prihodnosti.
		<p>DCSIGN is a type II Ctype lectin that functions as an adhesion molecule located on dendritic cells (DCs). It enables some of the functions of DCs, including migration, pathogen recognition, internalisation and processing, and their binding to T cells. HIV1 has been reported to enter DCs by being bound to DCSIGN, escaping the normal lytic pathway in DCs' endosomes and avoiding the immune system defence system. A very similar mechanism of survival has been observed for some other pathogens. This makes DCSIGN a receptor of interest in the design of distinctive antiinfectives that would inhibit DCSIGNpathogen interaction by blocking the very first step in pathogen infection. In this review we outline the development of DCSIGN antagonists, focusing mainly on a glycomimetic approach. Based on the fact that DCSIGN binds mannoseand fucosebased oligoand polysaccharides, their structural mimics have been designed and proved to inhibit pathogenDCSIGN interaction. Furthermore, recent in vitro studies have demonstrated that DCSIGN antagonists block effectively the transmission of pathogens like HIV1 and Ebola to CD4+ T cells. Although DCSIGN has not been validated in vivo as a druggable target yet, we await future DCSIGN antagonists as a new and highly promising group of novel antiinfectives.</p>
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje
	Objavljeno v	2011; Avtorji / Authors: Anderluh Marko, Obermajer Nataša, Sattin Sara, Švajger Urban, Bernardi Anna
	Tipologija	3.16 Vabljeno predavanje na konferenci brez natisa
3.	COBISS ID	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	<p><i>SLO</i> Metode pridobivanja imunosupresivnih celic, vključno mieloidnih supresorskih celic. KALINSKI, P., OBERMAJER, N., MUTHUSWAMY, R. ZDA patentna aplikacija št. 61541809.</p> <p><i>ANG</i> Methods for generation of immunosuppressive cells including myeloid derived suppressor cells. KALINSKI, P., OBERMAJER, N., MUTHUSWAMY, R. US patent application no. 61541809.</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Opisujemo enostavno ter klinično izvedljivo metodo pridobivanja velikega števila imunosupresivnih celic z značilnostmi mieloidnih supresorskih celic (MDSC) iz prekurzorskih celic iz periferne krvi, z uporabo prostaglandina E2 (PGE2), dejavnika ki signalizira preko EP1, EP2, EP3 in EP4 receptorjev in aktivira cAMP/PKA/CREB signalizacijsko pot. PGE2, EP2 in EP4 agonisti (ali dejavniki, ki povečajo njihovo izražanje), posredniki njihove signalizacije ali zaviralci PGE2 razgradnje se lahko uporabijo za pridobivanje velikega števila MDSC za imunsko terapijo avtoimunskih bolezni, spontanah ali specifičnih s patogenisproženih</p>

		vnetnih bolezni (vključno z nekaterimi okužbami), razvojem premalignih in malignih lezij, za posamezne oblike neplodnosti, za pospeševanje celjenja ran in za preventivo in zdravljenje zavrnitev presadkov.
	ANG	We describe a simple and clinically compatible method of generating large numbers of immunosuppressive cells with the characteristics of myeloid derived suppressor cells (MDSCs) from peripheral blood precursor cells, using exogenous prostaglandin E2 (PGE2), the factor known to signal via EP1, EP2, EP3, and EP4 receptors and to activate the adenylate cyclase triggered cAMP/PKA/CREB signaling pathway. PGE2, EP2 and EP4 agonists (or factors enhancing their expression), mediators of their downstream signaling, or inhibitors of PGE2
Šifra	F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
Objavljeno v	U.S. Patent and trademark office, 30. September 2011.	
Tipologija	2.23	Patentna prijava

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

1. Izbrano predavanje na letnem sestanku AACR (The American Association for Cancer Research):
Establishment of a positive feedback between PGE2 and COX2 diverts DC differentiation into MDSCs and sustains their immunosuppressive functions in ovarian cancer. Natasa Obermajer, Ravikumar Muthuswamy, Jamie Lesnock, Robert P. Edwards, Pawel Kalinski. University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, PA, Magee Womens Research Institute
Ovarian Cancer Center of Excellence, Pittsburgh, PA.
102nd AACR Annual Meeting, Orlando, Florida, USA, April 0206, 2011.
Povzetek predavanja je bil izbran za vključitev v poročilo za javnost (AACR's Annual Meeting press program).
2. Nagrada Trainee Award 2011 ter izbrano predavanje na letnem sestanku AAI (The American Association of Immunologists).
Immunology 2011 98th Annual Meeting, May 1317, 2011, San Francisco, California.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Kljub uvedbi sodobnih bioloških zdravil v zdravljenje rakavih bolezni in imunodisfunkcionalnih patoloških stanj, raziskovalci v sodobnih laboratorijih še vedno poskušajo razvijati visokospecifične, biološke, na celični imunologiji osnovane metode, ki bi omogočile imunskemu sistemu večjo učinkovitost in razpoznavo skritih oziroma maskiranih antigenskih determinant. Ena od pglavitnih vej v tem razvoju je iskanje metod za dosego priprave visoko funkcionalnih dendritičnih celic, ki bi inducirale močan Th1 imunski odziv v in vivo in ex vivo pogojih, ob sočasni preprečitvi supresorskega dela tumor-induciranega imunskega sistema, ki zavira razpoznavo, prezentacijo in odstranitev nastalih rakavih celic. Ker je razvoj teh eksperimentalnih alternativnih zdravljenj tudi v svetu velika novost, saj so bili prvi rezultati na področju razvoja protirakavih cepiv z uporabo DC objavljeni komaj pred nekaj leti, menimo, da je sprejetje naše raziskovalne skupine in njenih rezultatov med najbolj propulzivne laboratorije v razvitne svetu, velika priložnost in čast. Tako smo se povezali z skupino prof. dr. Pawela Kalinskega na Cancer Hilman Centru Pittsburške Univerze v ZDA, na osnovi rezultatov v letu

2010 pa je bila ena od raziskovalk (Nataša Obermajer) povabljen kot predavateljica na dve prestižni mednarodni konferenci (AACR letni sestanek, Orlando in AAI letni sestanek, San Francisco).

ANG

Despite the introduction of novel biological drugs for the treatment of cancer and immunedysfunctional diseases, there is a need for specific biological cell-based therapies, that would allow for highly efficient antitumor immune activation and recognition of tumor antigens. The main challenge so far has been to generate highly functional DCs with ability to induce strong Th1 cells and CTLs (the types of immune cells most desirable in cancer immunotherapy) in vivo and ex vivo with concomitant prevention of immunosuppressive part of tumor-induced immune responses. Since the development of these therapies is in its very beginnings, we believe that the acceptance of our group and achievements among the state-of-the-art laboratories in developed world is a great opportunity and honour. We have established a collaboration with the group of Prof. Dr. Pawel Kalinski at Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh, USA. Based on the results of our collaboration, Nataša Obermajer was selected as a speaker at two highly-ranked international conferences (AACR annual meeting, Orlando and AAI annual meeting, San Francisco).

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Širše področje eksperimentalne farmacije in medicine je v Republiki Sloveniji dobro razvito, del tehnološkega razvoja pa smo v zadnjih desetih letih uspeli prenesti tudi v aplikacijo, predvsem pri nekaterih alternativnih metodah zdravljenja in v razvoju sodobnih zdravil. Kljub nekaterim ekonomskim barieram sledi trenutno zdravljenje rakavih obolenj sprejetim EU smernicam, ki so vodilo sodobne doktrinarne prakse. Seveda se zavedamo dolgotrajnosti prenosa znanj in tehnologije v medicini in farmaciji, kljub temu pa smo na osnovi trenutnih spodbudnih rezultatov, dobljenih v letu 2010, pripravili patentno prijavo maturacije in aktivacije dendritičnih celic v povezavi z razvojem potencialnih cepiv na osnovi DC. Prav tradicija v raziskavah in razvoju medicinskih tehnologij in dobra dostopnost do realnih vzorcev pomeni prednost pri raziskovanju in kasnejšemu uvajanju novih tehnologij v Republiki Sloveniji, EU in širše. V kolikor bodo rezultati po koncu projekta še tako spodbudni, bomo razmislili o ustanovitvi SME oziroma "start up" enote, ki bi omogočila hitrejši prenos tehnologije iz eksperimentalne faze razvoja v uporabno nadgradnjo.

ANG

Broad area of experimental pharmacy and medicine in R Slovenia is well developed. We managed to transfer a part of the technological development in the last ten years in application, in particular some alternative methods of treatment and development of new drugs. Despite some economical barriers the current therapy of cancer patients follows the EU guidelines, being a standard in contemporary praxis. We are aware of the long lasting procedures needed for the transfer of the knowledge and technology in medicine and pharmacy, however based on the current results, gained in 2010, we prepared a patent application for the method of generation of dendritic cell and their use in therapy. The tradition in research and development of technologies in medicine and accesability of samples are a true advantage in introduction of nre technologies in R Slovenia, EU and else. At the end of this project, with the promising results, we will consider to establish a 'start up' unit, that would allow faster transfer of technology from its experimental phase.

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	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	<input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

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

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

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

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input 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 style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo: <input style="width: 150px;" type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
	Varovanje okolja in trajnostni					

G.06.	razvoj	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

13. Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

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

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³**14.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Generation of myeloid-derived suppressor cells using prostaglandin E2. Transplant Res. 2012 Sep 28;1(1):15. doi: 10.1186/2047-1440-1-15. Obermajer N, Kalinski P.

Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are natural immunosuppressive cells and endogenous inhibitors of the immune system. We describe a simple and clinically compatible method of generating large numbers of MDSCs using the cultures of peripheral blood-isolated monocytes supplemented with prostaglandin E2 (PGE2). We observed that PGE2 induces endogenous cyclooxygenase (COX)2 expression in cultured monocytes, blocking their differentiation into CD1a+ dendritic cells (DCs) and inducing the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IL-4Ra, nitric oxide synthase 2 and IL-10 - typical MDSC-associated suppressive factors. Our observations provide a simple method for generating large numbers of MDSCs for the immunotherapy of autoimmune diseases, chronic inflammatory disorders and transplant rejection.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Key role of the positive feedback between PGE(2) and COX2 in the biology of myeloid-derived suppressor cells.
Oncoimmunology. 2012 Aug 1;1(5):762-764. Obermajer N, Kalinski P.
PGE(2) is the key factor needed for MDSCs development, accumulation and functional stability. PGE(2) initiates an EP2/EP4-mediated positive feedback between COX2 and PGE(2) in monocytic precursors, redirecting dendritic cell differentiation to MDSCs. COX2- or EP2/EP4-blockade abrogates MDSC functions and their CXCR4-CXCL12-mediated attraction to cancer environment, providing convenient immunotherapeutic targets.

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:

Institut "Jožef Stefan"

Nataša Obermajer

ŽIG

Kraj in datum:

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/248

¹ 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](#)

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

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

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

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

⁶ 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](#)

⁷ 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](#)

⁸ 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](#)

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

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

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

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

¹³ 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/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00
55-11-62-60-BC-3B-17-08-DD-3A-59-8C-9A-9A-11-8A-A9-5C-D3-E8