

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/171



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L4-2404
Naslov projekta	Cepiva nove generacije proti Helicobacter pylori
Vodja projekta	6628 Roman Jerala
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	8340
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	311 Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	4 BIOTEHNIKA 4.06 Biotehnologija
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

Helicobacter pylori lahko povzroči gastritis, želodčno razjedo in lahko vodi do raka želodca. Dolgotrajno zdravljenje z antibiotiki ne ščiti gostitelja pred ponovno okužbo. H. pylori je razvila izogibanje imunskemu odzivu s spreminjanjem aminokislinskega zaporedja flagelina, ki pri drugih bakterijah aktivira naravni imunski odziv. Flegele so bistvenega pomena za bakterijo H. pylori za učinkovito kolonizacijo dvanajstnika in želodca ljudi. TLR5, član Tollu-podobnih

receptorjev prepozna, flagelin večine bakterij, kot je *Escherichia coli*, vendar ne flagellina FlaA *H. pylori*. FlaA smo spremenili za učinkovito prepoznavanje TLR5 s tvorbo himernega flagelina, v katerem smo oba terminalna segmenta *H. pylori* flagelina nadomestili z ustreznimi segmenti flagelina FlhC *E. coli*. Pri imunizaciji miši smo zaznali občutno povečan serumski IgG in IgA pri miših, cepljenih z himernim flagelinom v primerjavi z mišmi cepljenimi s izvornim proteinom (FlaA) ali negativne kontrole. Titri protiteles so ostali visoki tudi 8 mesecev po zadnjem cepljenju. Protitelesa so prepoznala endogeni flagelin iz lizata *H. pylori*. Cepljenje z himernim flagelinom je omogočilo pomembno zaščito kolonizaciji s *H. pylori*. Pristop himernega flagelina lahko uporabimo za tvorbo učinkovitih cepiv, ki omogočajo aktiviranje naravnega in pridobljenega imunskega odziva in se lahko uporabljajo za izdelavo učinkovitih cepiv proti *H. pylori* ali drugih bakterij.

ANG

Helicobacter pylori infection can cause gastritis, peptic ulcer and can lead to gastric cancer. Lengthy antibiotic therapy does not protect the host against reinfection. *H. pylori* evolved to evade the recognition of the immune response by modifying several of its components whose orthologous proteins from other bacteria activate the innate immune response. Flagella are essential for the *H. pylori* effective colonization of human duodenum and stomach. TLR5, a member of the Toll-like receptor family, recognizes flagellin of most bacteria, such as *Escherichia coli*, but does not recognize the flagellin FlaA of *H. pylori*. We restored the ability of FlaA for the recognition by TLR5 by engineering a chimeric flagellin, in which both terminal segments of *H. pylori* flagellin were replaced by the corresponding segments from TLR5-activating *E. coli* flagellin. Recombinant chimeric flagellin folded correctly and was able to activate TLR5. Significantly increased serum IgG and IgA antibody responses were determined in mice vaccinated with chimeric flagellin in comparison to mice vaccinated with a control protein (FlaA) or negative control. Antibody titers remained high even 8 months after the last immunization. Antibodies were able to bind native flagellin from *H. pylori* lysate. Vaccination with chimeric flagellin provided mice with significant protection against *H. pylori*. The approach of chimeric flagellin can therefore generate effective immunogens that enable activation of innate and adaptive immune response and can be used to construct efficient vaccines against *H. pylori* or other flagellated bacteria that evade TLR5 recognition.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Pripravili smo himerni flagelin, sestavljen iz N- ter C-končnega dela flagelina *E. coli* ter centralnega dela flagelina *H. pylori*. Omenjen flagelin je sposoben, za razliko od flagelina *H. pylori* aktivirati receptor TLR5. Cepivo smo preizkusili tudi v živalskem modelu, z nazalno prvo imunizacijo ter dvema poživiljajočima odmerkoma aplicirana subkutano. Ugotovili smo, da himerni flagelin pomembno izboljša tvorbo protiteles. Najbolje rezultate smo dobili z uporabo himernega flagelina skupaj z aluminijevim adjuvansom, čeprav je imel sam himerni flagelin le nekoliko slabše delovanje. Tvorba IgG himernega flagelina pa je bila bistveno boljša od imunizacije s flagelinom FlaA *H. pylori* z ali brez aluminijevega adjuvansa. Pomembna ugotovitev je bila, da predstavlja variabilni del flagelina (domena D2 in D3), ki je bila v himernem flagelinu iz FlaA, dominantni epitop. Tako so protitelesa proti himernemu flagelinu prepoznavala tudi rekombinanten FlaA pa tudi flagelin v lizatu bakterij *H. pylori*, kar pomeni, da je cepivo primerno za prepoznavanje infekcije s *H. pylori*. Analizirali smo tudi razlike v tvorbi različnih podrazredov IgG, iz česar lahko sklepamo na usmerjenost adaptivnega odziva organizma. Odkrili smo, da himerni flagelin z dodanim aluminijevim adjuvansom sproži pretežno Th1 odziv, medtem ko je odziv drugih imunizacij pretežno usmerjen v Th2. Članek je poslan v recenzijo.

Aktivacija naravnega imunskega odziva s himernim flagelinom preko receptorja TLR5 je centralni del projekta. Zato smo raziskali molekularni

mehanizem prepoznavanja flagelina. S točkovnimi mutacijami smo določili vpliv aminokislin okrog AK D277 ektodomene TLR5 za aktivacijo s flagelinom. Testirali smo aktivacijo receptorja s skrajšanim flagelinom, ter varianto s skrajšanima N- ter C-končno domeno, ki tvorita vijačnici s katerima flagelin interagira z drugimi monomeri v tvorbi flagel. Pripravili smo himerni receptor, ki je bil sestavljen iz skrajšanega flagelina (brez D2 in D3 domene) povezanega z receptorjem TLR5. Ta himerni receptor je imel konstitutivno aktivnost, po drugi strani pa je dodatek TLR5 povzročil inhibicijo, medtem ko je dodatek receptorja ter flagelina povečal aktivacijo. Iz tega lahko sklepamo na stehiometrijo vezave flagelina na receptor 2:2, kar pomeni, da se dimer flagelina veže na dve molekuli receptorja, kar sproži vezavo adapterja MyD88 ter celično aktivacijo. Pripravili smo molekulski model aktivacije, ki se pomembno razlikuje od modela, ki je bil predlagan na osnovi kristalne strukture kompleksa fragmenta ektodomene ribjega TLR5 ter skrajšanega flagelina (Yoon in sod. Science Februar 2012). Naš model lahko namreč tudi razloži zakaj flagelin *H.pylori* ni sposoben aktivacije TLR5 za razliko od flagelina *E.coli* ali *S.typhimurium*. Na osnovi našega modela bomo pripravili tudi dodatne variante flagelina, za katere prvi rezultati kažejo, da bodo še močnejše aktivirale TLR5, kar nameravamo zaščititi s patentno prijavo.

Konstitutivno aktivnost TLR smo uporabili tudi pri receptorju TLR4, ki aktivira tudi TRIF signalizacijo, ki vodi v tvorbo interferonov tipa I. Pokazali smo, da je TLR4 konstitutivno aktiven če njegovo ektodomeno zamenjamo z drugim proteinom, kot je npr. giraza B ali fluorescenčni protein. Ta lastnost je potencialno zelo zanimiva za uporabo za imunizacijo, saj lahko namesto ektodomene dodamo proteinski antigen, kot je npr. tumorski antigen. Tako lahko podobno kot pri himernem flagelinu vzporedno aktiviramo naravno ter pridobljeno imunost. Prvi testi za uporabo za tumorsko imunoterapijo opravljeni v sodelovanju z Onološkim inštitutom so bili obetavni, predvsem za terapijo sarkoma in melanoma.

V predlogu projekta smo načrtovali pripravo dodatnih antigenov *H.pylori*. Izbrali smo ureazo B, ki je virulentni dejavnik *H.pylori*, ki ji omogoča preživetje v ekstremno kislem okolju zaradi izločanja amonijevih ionov iz uree. Imunogenost tega antigena smo izboljšali z dodatkom polilevcinskega repa (20 levčinskih preostankov), s pomočjo katerega smo nameravali izboljšati vnos ter aktivacijo naravnega imunskega odziva. Hipoteza te modifikacije je bila, da polilevcinski repo povzroči tvorbo proteinskih micel, kjer se polilevcinski repi združijo v hidrofobno sredico. Omenjena modifikacija bi morala tudi izboljšati porazdelitev proteinskega antigena v lipidnih adjuvanskih kot je MF59. Dodatek polilevcinskega repa je, kot smo načrtovali, povzročil oligomerizacijo ureaze B. Z uporabo gelske filtracije smo opazili tvorbo homogenih agregatov velikosti nad 700 kDa, kar pomeni, da je v vsakem agregatu več kot 10 molekul modifizirane ureaze B. Z uporabo mikroskopa na atomsko silo smo ugotovili, da modifizirana ureaza B tvori homogene agregate velikosti okrog 100 nm, za razliko od same ureaze B, ki meri okrog 10 nm. Analizirali smo vnos fluorescenčno označenih proteinov (Alexa Fluor 633) v makrofage ter opazili izboljšan vnos agregatov ureaze B. V zadnjih letih so poročali, da delci velikosti od nekaj 100 nm do mikrometrov

aktivirajo NLRP3 inflamasom, ki vodi v aktivacijo kaspaze 1 ter v procesiranje prointerlevkina 1 v aktiven IL-1. Ta aktivacija igra pomembno vlogo pri delovanju aluminijeva hidroksida, ki je eno izmed redkih doslej opisanih registriranih adjuvansov za uporabo na ljudeh. Delovanje agregiranih proteinov kot aktivatorjev inflamasma smo testirali na agregatih prionskega proteina, kjer smo ugotovili da proteinski agregati, ne pa monomeri ali oligomeri aktivirajo NLRP3 inflamasom. Z uporabo makrofagov miši z izbitima genoma za NLRP3 ali adapter ASC smo pokazali potrebo po inflamasomu. Pokazali smo, da je za to aktivacijo potreben efluks kalija, vendar aktivacija s proteinskimi agregati ni odvisna od ATP, ki prav tako lahko aktivira NLRP3 inflamasom.

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

Izvajanje projekta je potekalo tako kot smo ga zastavili. Vzporedno so potekale raziskave osnovnega mehanizma prepoznavanja flagelina preko receptorja TLR5 ter načrtovanje sintetičnega cepiva, ki vključuje rezultate teh spoznanj za pripravo učinkovitega, potencialno uporabnega cepiva. Končni rezultat je bila priprava učinkovitega preventivnega cepiva proti H.pylori, kar smo pokazali na živalskem modelu, kjer smo bistveno zmanjšali kolonizacijo želodca s H.pylori v miših, ki so bile imunizirane s himernim flagelinom.

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

Ni bilo sprememb razem manjših sprememb pri sestavi projektne skupine zaradi sprememb zaposlitve.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	5023770	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Himerni flagelin kot cepivo, ki vsebuje adjuvantno delovanje za aktivacijo imunskega odziva proti okužbi z bakterijo Helicobacter pylori
		ANG	Chimeric flagellin as the self-adjuvanting antigen for the activation of immune response against Helicobacter pylori
	Opis	SLO	Helicobacter pylori lahko povzroči gastritis, želodčno razjedo in lahko vodi do raka želodca. Zdravljenje z antibiotiki ne ščiti gostitelja pred ponovne okužbe. H. pylori se izogne aktivaciji imunskega odziva ker tvori flagelin, ki na aktivira receptorja TLR%. Flagelin je poglobitna sestavina bičkov, ki so pomembni za preživetje bakterij v želodcu. TLR5, član Tollu-podobnih receptorjev prepozna flagellin večine bakterij, kot je Escherichia coli, vendar ne flagellina FlaA H. pylori. Sposobnost FlaA za aktivacijo TLR5 smo ustvarili z inženiringom himernega flagellina, v katerem smo oba končna segmenta H. pylori flagellina nadomestili z ustreznimi segmenti iz flagelina E.coli. Rekombinantni himerni flagelin se je pravilno zvil in je aktiviral TLR5. Zaznali smo občutno povečano tvorbo serumskih IgG in IgA protiteles pri miših, cepljenih z himernim flagelinom v primerjavi z mišmi cepljenimi s FlaA. Titri protiteles so ostali visoki še 8 mesecev po zadnjem cepljenju. Protitelesa so vezala flagellin iz lizata H. pylori. Cepljenje z himernim flagelinom iz miši je omogočil zaščito proti kolonizaciji H. pylori. Pristop z uporabo himernega flagelina lahko uporabimo za aktivacijo naravnega in pridobljenega imunskega odziva za izdelavo učinkovitih cepiv proti H. pylori ali drugim bakterijam, ki se izogibajo prepoznavanja s TLR5.

		<p>gastric cancer. Lengthy antibiotic therapy does not protect the host against reinfection. <i>H. pylori</i> evolved to evade the recognition of the immune response by modifying several of its components whose orthologous proteins from other bacteria activate the innate immune response. Flagella are essential for the <i>H. pylori</i> effective colonization of human duodenum and stomach. TLR5, a member of the Toll-like receptor family, recognizes flagellin of most bacteria, such as <i>Escherichia coli</i>, but does not recognize the flagellin FlaA of <i>H. pylori</i>. We restored the ability of FlaA for the recognition by TLR5 by engineering a chimeric flagellin, in which both terminal segments of <i>H. pylori</i> flagellin were replaced by the corresponding segments from TLR5-activating <i>E. coli</i> flagellin. Recombinant chimeric flagellin folded correctly and was able to activate TLR5. Significantly increased serum IgG and IgA antibody responses were determined in mice vaccinated with chimeric flagellin in comparison to mice vaccinated with a control protein (FlaA) or negative control. Antibody titers remained high even 8 months after the last immunization. Antibodies were able to bind native flagellin from <i>H. pylori</i> lysate. Vaccination with chimeric flagellin provided mice with significant protection against <i>H. pylori</i>. The approach of chimeric flagellin can therefore generate effective immunogens that enable activation of innate and adaptive immune response and can be used to construct efficient vaccines against <i>H. pylori</i> or other flagellated bacteria that evade TLR5 recognition.</p>
	Objavljeno v	Butterworth Scientific; Vaccine; 2012; Vol. 30, issue 40; str. 5856-5863; Impact Factor: 3.766; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.978; A': 1; WoS: NI, QA; Avtorji / Authors: Mori Jerneja, Vranac Tanja, Smrekar Boštjan, Črnivec Maja, Čurin-Šerbec Vladka, Horvat Simon, Ihan Alojz, Benčina Mojca, Jerala Roman
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	4652570 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p>SLO Ektodomena TLR4 prepreči konstitutivno aktivacijo receptorja</p> <p>ANG Ectodomain of the toll-like receptor 4 prevents constitutive receptor activation</p>
	Opis	<p>SLO Ugotovili smo, da je doslej neznana funkcija ektodomene TLR4 da prepreči konstitutivno aktivnost receptorja. Zamenjava ektodomene z monomernimi proteini, kot je fluorescenčni protein je povzročila močno konstitutivno aktivacijo. Ugotovili smo kateri del ektodomene je minimalno potreben za inhibicijo aktivacije. Opisan način aktivacije je potencialno uporaben za cepivo, ki bi kombinirali aktivacijo naravne in pridobljene imunosti.</p> <p>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</p>

		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

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	5010970 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Cepiva, ki kombinirajo aktivacijo naravne in pridobljene imunosti s pomočjo himrnega flagelina
		<i>ANG</i> Vaccine combining activation of innate and adaptive immune response by chimeric flagellin
	Opis	<i>SLO</i> Predstavitev rezultatov projekta na delavnici na Japonskem.
		<i>ANG</i> Presentation of the results of the project in a workshop in Japan.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci
	Objavljeno v	Chiba University; New horizon in immune regulation; 2012; str. 69; Avtorji / Authors: Mori Jerneja, Vranac Tanja, Smrekar Boštjan, Černilec Maja, Čurin-Šerbec Vladka, Horvat Simon, Ihan Alojz, Benčina Mojca, Jerala Roman
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
2.	COBISS ID	2952584 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Aktivacija naravnega in pridobljenega imunskega odziva s himernim flagelinom
		<i>ANG</i> Activation of innate and adaptive immune response by chimeric flagellin
	Opis	<i>SLO</i> Predstavitev rezultatov projekta na znanstveni konferenci.
		<i>ANG</i> Presentation of project results at the scientific conference.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje
	Objavljeno v	Zavod za zdravstveno varstvo; Abstract book; 2011; Str. 222; Avtorji / Authors: Mori Jerneja, Vranac Tanja, Smrekar Boštjan, Černilec Maja, Čurin-Šerbec Vladka, Horvat Simon, Ihan Alojz, Benčina Mojca, Jerala Roman
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci
3.	COBISS ID	4587802 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Priprava in izolacija himernega flagelina za aktivacijo naravnega imunskega odziva.
		<i>ANG</i> Preparing and isolation of chimeric flagellin for activation of immune response
	Opis	<i>SLO</i> Predstavitev rezultatov projekta na poletni šoli EFIS, prva nagrada za poster.
		<i>ANG</i> Presentation of project results at the EFIS summer school, first award for the poster.
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci

	Objavljeno v	s. n.]; ENII EFIS/EJI 5th Immunology summer school, Capo Caccia, Sardinia, May 9-16, 2010; 2010; Str. 129; Avtorji / Authors: Mori Jerneja, Jerala Roman, Ivičak Karolina, Benčina Mojca, Pirher Nina, Avbelj Monika, Horvat Simon, Čeh Eva, Kočar Vid, Smole Anže, Lonžarič Jan, Lasič Ana, Kolar Katja	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	
4.	COBISS ID	4381466	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Himerni flagelini za cepiva
		ANG	Chimeric flagellin for vaccines
	Opis	SLO	Patent
		ANG	Patent on the preparation and application of formulations for a vaccine against H.pylori.
	Šifra	F.06 Razvoj novega izdelka	
	Objavljeno v	Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino; 2010; 55, 12 str.; Avtorji / Authors: Jerala Roman, Pirher Nina, Ivičak Karolina, Avbelj Monika, Benčina Mojca, Horvat Simon, Čeh Eva, Kočar Vid, Kolar Katja, Lonžarič Jan, Lasič Ana, Mori Jerneja, Smole Anže	
	Tipologija	2.24 Patent	
5.	COBISS ID	4577562	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Molekulski mehanizem aktivacije Tollu-podobnih receptorjev pri okužbah in kroničnem vnetju
		ANG	Molecular mechanism of activation of Toll-like receptors in infection and chronic inflammation
	Opis	SLO	Vabljen predavanje na Letnem kongresu Avstrijskega društva za alergologijo in umunologijo.
		ANG	Invited lecture at Annual meeting of the Austrian society for allergology and immunology (ÖGAI)
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Jerala Roman	
	Tipologija	3.15 Prispevek na konferenci brez natisa	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Poleg že objavljenih rezultatov smo raziskali tudi način aktivacije citosolnih receptorjev s flagelinom. Ugotovili smo, da flagelin H. pylori ne aktivira citosolnih NLR receptorjev NAIP5 in NLRC4, kar doslej še ni bilo znano. Zato je naše cepivo učinkovito tudi kot aktivator inflammasoma, ki vodi k povečanemu procesiranju zlasti IL-1beta. S pripravo himernih in točkovnih mutant FlaA bomo identificirali aminokislino, ki so odgovorne za pepoznavanje citosolnega flagelina. Omenjene rezultate bomo pripravili za objavo. Rezultati raziska molekulskega mehanizma aktivacije TLR5 s flagelinom so zaključeni in rokopos bo v marcu poslan v recenzijo. Raziskava, ki je osnova priprave novega tipa cepiv je prejela Krkino nagrado za študente te več nagrad na mednarodnih znanstvenih konferencah (najboljši poster).

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Okužba z bakterijo H. pylori prizadene velik delež populacije pomembno vpliva na njeno

zdravje. Danes še ne poznamo učinkovitega cepiva proti tej bakteriji, čeprav bi to lahko pomenilo pomembno orožje proti boleznim povezanim z okužbo. V projektu bomo uporabili številne pomembne dosežke molekularne imunologije, hkrati pa v njem testiramo nove koncepte, ki bodo pripomogli k razumevanju delovanja imunskega sistema. Predložene raziskave bodo odgovorile na pomembna vprašanja na področjih znanosti o življenju še posebej v medicinsko pomembnih procesih. Spoznanja na področju molekulskega mehanizma aktivacije TLR so pomembna za razumevanje delovanja sistema prirojene imunosti. Predvidevamo, da bomo uspeli pojasniti molekularni mehanizem signalizacije preko TLR5.

ANG

Infection with the bacterium *H. pylori* affects a large proportion of the population have a significant effect on her health. Today there is no known effective vaccine against this bacterium, although this could represent an important weapon against diseases associated with infection. The project will use a number of important achievements of molecular immunology, while it tested new ideas that will contribute to the understanding of the immune system. The proposed research will answer important questions in the fields of life sciences especially in medically important processes. Knowledge about the molecular mechanism of TLR activation are important for understanding the functioning of innate immunity. We anticipate that we will be able to explain the molecular mechanism of signaling through TLR5.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Učinkovito cepivo proti bakteriji *Helicobacter pylori* bi bilo lahko pomembno za izboljšanje zdravja, po drugi strani pa tudi za razvoj biotehnologije v Sloveniji. Projekt ima neposredni pomen za družbo preko doseganja visokega mednarodnega nivoja znanosti in izobraževanja visoko usposobljenih kadrov, ki so najboljša naložba za razvoj gospodarstva. Razvoj inventivnih metod predstavlja z ekonomskega stališča odlično izhodišče za poslovne pobude. Iz predhodnih raziskav s področja projekta smo že vložili dve patentni prijavi. Potencialno uporabne rezultate nameravamo zaščititi s patenti, kar omogoča bodisi prodajo licence bodisi ustanovitev podjetja, ki bi te rezultate poslovno izkoristilo. Projekt vpeljuje nekaj inovativnih metod in uporabo nove tehnologije.

S strokovnimi predavanji bomo seznanili strokovno javnost. Inovativen pristop pri reševanju zastavljenega problema je osnova za inovacije, ki bodo ustrezno zaščitene in kot take na voljo za prenos v gospodarstvo. V projekt nameravamo vključiti mlade raziskovalce in dodiplomske študente in s tem prispevati k povečanju števila visoko izobraženega kadra s celovitim znanjem na področju naravoslovja.

ANG

Effective vaccines against the bacterium *Helicobacter pylori* could be important for improving health, on the other hand, for the development of biotechnology in Slovenia. The project has direct relevance to society through the achievement of high level international science and education of highly qualified staff, who are the best investment for economic development. From previous research on the project, we have already submitted two patent claims. Potentially useful results we intend to protect the patents, which allows the sale or licensing or formation of an enterprise that would take advantage of these results. The project introduces some innovative methods and new technologies.

We will inform the public on our results. An innovative approach to solving the problem represents a base for innovations, which will be protected and as such available for the transfer into the economy.

In the project we intend to include young researchers and graduate students, thereby contributing to an increase in the number of highly qualified and skilled personnel.

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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>

	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Delno
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	V celoti <input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input checked="" 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 checked="" type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" 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"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" 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 checked="" 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	Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino	
	Naslov	Šlajmerjeva 6, Ljubljana	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	113.119	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	100	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
		1. Članek	A.01
		2. Pridobitev novih znanj in veščin	F.01
		3. Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	F.03
		4. Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	F.02
		5.	
	Komentar		
	Ocena	Raziskovalni projekt je bil pomemben zaradi pridobitve tehnološkega znanja za izdelavo cepiv ter za testiranje koncepta kombinacije adjuvansa in imunogena v isti molekuli, kar se je v projektu potrdilo kot uspešno, tako na ravni celičnega odiva kot tudi v in vivo eksperimentih s tvorbo protiteles in zaščito pred kolonizacijo želodca. Med izvajanjem projekta smo vpeljali več novih zahtevnih tehnik, ki jih bomo uporabili tudi pri naslednjih projektih ter pri izdelavi novih produktov.	

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

Helicobacter pylori je bakterija, ki naseljuje želodec in dvanajstnik s čemer povzroča nastanek želodčne razjede pa tudi želodčnega raka. Danes še ne poznamo učinkovitega cepiva proti tej bakteriji, ki bi lahko preprečilo okužbo. H pylori se je v stotisočletjih sobivanja s človekom spremenila tako, da se izogiba prepoznavanju človeškega imunskega odziva. Medtem ko flagelin

večine drugih bakterij sproži odziv preko receptorja TLR5 pa flagelin H.pylori ne povzroči aktivacije celic. Flagelin te bakterije smo naredili viden za človeški imunski odziv preko fuzije s fragmentom flagelina E.coli. Tako spremenjen himerni protein je aktiviral TLR5, tako kot flagelin E.coli in v miših povzročil nastanek protiteles, ki so prepoznavala flagelin H.pylori. Himerni flagelin je deloval kot adjuvans, ki aktivira naravni imunski odziv. Imunizacija miši s himernih flagelinom je pomembno zmanjšala kolonizacijo želodca s H.pylori.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Patent Himerni flagelini za cepiva v katerem opusijemo pruirpravo cepiva na osnovi himernega flagelina. Gre za nov pristop uporabe flagelina, ki je bil sicer že večkrat uporabljen za cepiva. V našem primeru smo flegelin uporabili tako kot adjuvant za aktivacijo TLR5 ter NAIP5 receptorjev naravne imunosti kot tudi kot imunogen, ker je flagelin H.pylori pomemben virulenčni dejavnik.

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	13.3.2013
-----------	-----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/171

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](#)

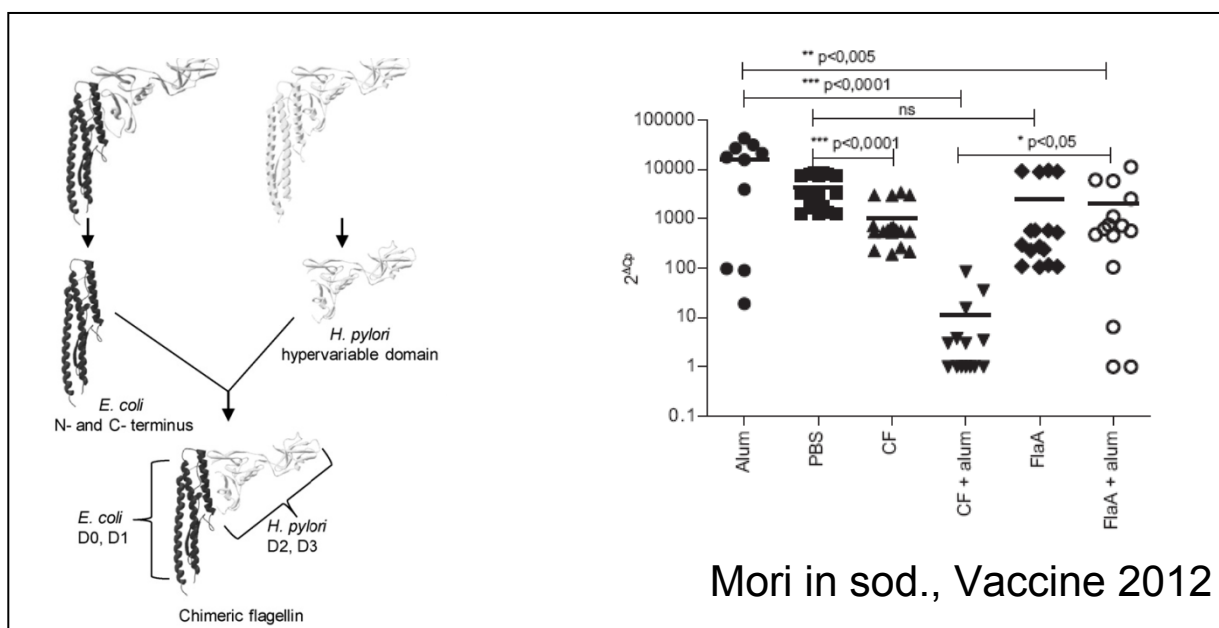
Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

A0-CC-1F-FC-58-F6-D2-0C-D0-3A-89-47-BB-E7-82-53-9F-C9-1A-65

VEDA MEDICINA

Področje: 3.01 Mikrobiologija in imunologija

Dosežek: Priprava cepiva proti *Helicobacter pylori* na osnovi himernega proteina



Helicobacter pylori je bakterija, ki naseljuje želodec in dvanajstnik s čemer povzroča nastanek želodčne razjede pa tudi želodčnega raka. Danes še ne poznamo učinkovitega cepiva proti tej bakteriji, ki bi lahko preprečilo okužbo. *H. pylori* se je v stotisočletjih sobivanja s človekom spremenila tako, da se izogiba prepoznavanju človeškega imunskega odziva. Medtem ko flagelin večine drugih bakterij sproži odziv preko receptorja TLR5 pa flagelin *H. pylori* ne povzroči aktivacije celic. Flagelin te bakterije smo naredili viden za človeški imunski odziv preko fuzije s fragmentom flagelina *E. coli*. Tako spremenjen himerni protein je aktiviral TLR5, tako kot flagelin *E. coli* in v miših povzročil nastanek protiteles, ki so prepoznavala flagelin *H. pylori*. Himerni flagelin je deloval kot adjuvans, ki aktivira naravni imunski odziv. Imunizacija miši s himernim flagelinom je pomembno zmanjšala kolonizacijo želodca s *H. pylori*.