

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2013/9



ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P3-0360
Naslov programa	Celostna obravnava alergijskih bolezni in astme v Sloveniji: od epidemiologije do genetike
Vodja programa	10921 Mitja Košnik
Obseg raziskovalnih ur	7320
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2009 - 12.2012
Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)	1613 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik 334 Univerzitetni klinični center Maribor 2334 UNIVERZA V MARIBORU, Medicinska fakulteta 2444 Zavod za zdravstveno varstvo Kranj 2672 VISOKA ŠOLA ZA ZDRAVSTVENO NEGO JESENICE
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	3 MEDICINA 3.01 Mikrobiologija in imunologija
Družbeno-ekonomski cilj	13.03 Medicinske vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	3.02
- Veda	3 Medicinske vede
- Področje	3.02 Klinična medicina

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

3. Povzetek raziskovalnega programa²

SLO

Raziskovalni program se je uspešno izvajal tako na integracijskem kot na raziskovalnem področju. Zaključili smo prevelenčno raziskavo astme pri odraslih z ugotovljeno prevalenco v Sloveniji 16,3 %; opozarjamo na varnost alergikov v vrtcih in šolah prek vprašalnikov in delavnic; pripravljamo model telemonitoringa in baze podatkov težkih astmatskih bolnikov. Raziskovalni del se je izvajal v treh delovnih sklopih. V sklopu preoblikovanje dihalnih poti se je v WP 1.1 (angiogeneza pri rinitisu in astmi) zaključilo ugotavljanje angiogenega profila v dihalnih poteh pri bolnikih z zdravljeno in urejeno astmo. Ključni objavljeni rezultat je povišana angiogeneza VEGF, kar jasno dokazuje, da

standardna terapija ne zavira preoblikovanja dihalnih poti. VEGF se s tem postavlja kot ena temeljnih tarč za biološko terapijo obstruktivnih pljučnih bolezni. V WP 1.2 (aspirinska intoleranca) se je zaključilo ugotavljanje vnetnega odziva *in vitro* v monocitih pri bolnikih z aspirinsko intoleranco prek dinamike izražanja proteina COX-2 ob prisotnosti in odsotnosti aspirina. Objavljeni rezultati kažejo na čezmerno indukcijo izražanja COX-2, kar smo potrdili še na provokacijskem modelu *in vivo* (prek mRNA). V najobsežnejšem delovnem sklopu, WP 2, smo na različnih modelih ugotavljali, kakšna je povezava med senzibilizacijo IgE in alergijsko boleznijo. Rezultat WP 2.1 (celična občutljivost in klinična alergija) je izjemna objava, kjer smo z analizo več kot 1200 bolnikov dokazali, da je celično testiranje najbolj občutljiva diagnostična metoda za ugotavljanje preobčutljivosti za kožekrilce, pri bolnikih z negativnimi standardnimi testi, kar se odraža tudi v spremembi smernic. Drug izjemen rezultat je ocena rekombinantnih alergenov za ugotavljanje preobčutljivosti za kožekrilce, ki je bil v 2010, 2011 in 2012 trikrat objavljen v vodilni reviji na področju (trije članki v reviji z IF=11). V okviru WP 2.1 smo objavili tudi padec občutljivosti bazofilcev med imunoterapijo z alergenom breze, kjer so ključno vlogo imela blokirajoča IgG protitelesa. Za objavo so sprejeti članek o celični občutljivosti med zdravljenjem alergijskega rinitisa (modeli trava in pršica), provokacijska raziskava (model trave) v povezavi z IgE-odzivom ter članek o dolgotrajnem spremljanju odzivnosti bazofilcev med SIT čebele ali ose pri otrocih (2-4 leta) in odraslih (8 let). V tem delu je raziskovalni program vodilni v svetu. V WP 2.2 (regulacijske celice) smo spremljali regulacijske ekspresijske profile med imunoterapijo s strupom kožekrilcev in s pršico. Oba članka sta v pripravi. Izjemen nov rezultat in publikacija je bila tudi povezava med padcem izražanja FcεRI in kratkotrajnim učinkom imunoterapije. Genetski sklop WP 3.1 (astma in alergijski pohod) aktivno teče z analizo polimorfizmov za gene STAT6, *ORMDL*, *TBXA2R* in farmakogenomsko VEGF (skupaj že tri publikacije) ter z opredelitvijo stopnje in klinične vloge filagrinskih mutacij pri SI-bolnikih z atopijskim dermatitisom.

ANG

In the integration part, the fragmentation of Slovenian research in the field of allergy and asthma was tackled. This was done by joint efforts with Slovenian outpatient physicians with establishing of prevalence asthma report for the adult population in Slovenia (16.3%). Public awareness was significantly raised with a questionnaire-based study about the safety of allergic children in Slovenian kindergartens and schools and subsequent workshops, and with the creation of a database and a telemonitoring model for severe asthma patients. Research activities were performed in three WPs. In WP 1.1 (airway remodeling and angiogenesis in asthma), we showed an increased VEGF-mediated airway angiogenesis in patients with corticosteroid-treated and well-controlled asthma. This publication was important for the development of new treatment strategies, which could have better effect on airway remodeling. In WP 1.2 (aspirin intolerance) we showed and published that COX-2 appears to be differentially regulated in monocytes of aspirin-sensitive patients. These results were now confirmed in *in vivo* model of aspirin oral provocation by using real time PCR for monitoring the COX-2 expression in peripheral blood after provocation. Our study group is mostly renowned internationally for the results of WP 2 (the link between IgE sensitization and allergic disease). In WP 2.1 (cellular sensitivity) we showed on a group of more than 1200 patients that a cellular basophil test is the most relevant diagnostic approach in complex cases of sting allergy with negative standard diagnostic tests. Furthermore, we recently showed that some recombinant venom allergens allow the identification of the disease-causing insect and should facilitate accurate prescription of venom immunotherapy. This was published in three articles in a journal with IF=11 which also ranks as the first in the allergy category. We also finished the studies concerning changes in basophil sensitivity during treatment of allergic rhinitis (in three models: birch, grass and house dust mite) and in a provocation

model (grass) in association with specific IgE and blocking IgGs. The birch model has already been published, and others are under way. Basophil sensitivity was also monitored during venom immunotherapy in children (2-4 years) and adults (8 years), with excellent results and publications. In WP 2.2 (regulatory cells) we performed expression profiles of T-cell regulatory genes during venom and house dust mite immunotherapy. We also involved related microRNA profiles. We recently published that the FcεRI down-regulation might be related to short-term immunotherapy efficiency. The third WP (3.1) deals with genetics of allergic diseases and asthma. In this WP we tested the polymorphism for the STAT6, ORMDL TBXA2R and VEGF genes (VEGF was tested pharmacogenomic way) in asthma groups (already 3 publications) and common filaggrin mutations in a large group of atopic dermatitis patients.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu³

SLO

INTEGRACIJSKE AKTIVNOSTI

Prevalenčna raziskava o astmi: Skupaj z mrežo slovenskih pulmologov smo ugotovili, da je v SI prevalenca astme 16,3 %.

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

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

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

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

RAZISKOVALNA DEJAVNOST

1. PREOBLIKOVANJE DIHALNIH POTI

WP 1.1 ANGIOGENEZA PRI RINITISU IN ASTMI

Vnetni odziv in strukturne spremembe dihalnih poti sta temelja patogeneze astme.

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

Angiogeneza že poteka pri bolnikih z rinitisom in brez simptomov astme:

Angiogeneza je verjetno povezana z "alergijskim pohodom". Iz rinitisa se namreč pogosto razvije astma. *Clin Exp Allergy*. 2009 Mar;39:354-60.

Angiogeneza je povišana tudi pri drugih obstruktivnih boleznih: Ugotovili smo povišano angiogenezo tudi pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB). *Scand J Immunol*. 2012 Jan;75:109-14.

WP 1.2 ASPIRINSKA INTOLERANCA (AI)

Aspirin pogosto poslabša simptome pri astmatskih bolnikih s pridruženim kroničnim rinosinusitisom in nosno polipozo. Aspirinska intoleranca je poznana že več kot sto let in predstavlja najpogostejšo "alergijo" za zdravila. Mehanizem še ni poznan.

Aspirinska intoleranca (AI) je povezana z nepravilno oziroma spremenjeno regulacijo na ravni COX-2: Povzročili smo vnetni odziv v monocitih *in vitro* ob prisotnosti aspirina in ugotovili, da imajo bolnikov z AI izrazito povečano sintezo COX-2 *in vitro*. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149:378-84.

Test aktivacije bazofilcev (BAT) za aspirin je uporaben le pri bolnikih brez astme in/ali rinitisa: Ugotovili smo, da je BAT uporaben le za identifikacijo bolnikov brez

pridružene astme in/ali rinitisa z anafilaktoidno reakcijo po aspirinu. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:257-62.

2. SENZIBILIZACIJA IgE IN ALERGIJSKA BOLEZEN

Specifični IgE so potrebni za razvoj alergijskih bolezni tipa 1, vključno z alergijsko astmo. Vendar pa več kot tretjina bolnikov z dokazanimi sIgE ne razvije simptomov in/ali bolezni. Po drugi strani pa je večina bolnikov po zaključeni imunoterapiji kljub zaščiti še vedno senzibiliziranih. To kaže na velik pomen celičnega odziva za nastanek bolezni.

WP 2.1 CELIČNA SENZITIVNOST IN KLINIČNA ALERGIJA

Senzitivnost bazofilcev je izjemno pomembna za klinično manifestacijo preobčutljivosti za kožekrilce: Dokazali smo, da ima celična odzivnost visoko diagnostično vrednost, še posebej je uporabna pri bolnikih, ki imajo negativne sIgE oziroma nejasen rezultat standardnega testiranja. V osem let trajajoči raziskavi, ki je vključevala provokacijo s pikom kožekrilca, smo pokazali, da je za vzpostavitev tolerance ključen padec senzitivnosti bazofilcev. Podobne ugotovitve smo pokazali za imunoterapijo čebele pri otrocih. *Allergy.* 2012;67:822-30; *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:166-72; *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1730-7; *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5:11; *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121:344-8; 349-52.

Postavitev modela rekombinantnih alergenov za kožekrilce: Postavili smo model treh rekombinantnih alergenov (rApi m 1, rApi m 2, rVes v 5) za ugotavljanje preobčutljivosti za kožekrilce. Klinično smo na bolnikih, monosenzibiliziranih za čebele, ugotavljali rutinsko uporabnost rApi m1, na bolnikih, monosenzibiliziranih za oso, pa rVes v1 in rVes v5. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1406-8; *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:671-3; *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1300-7.

Senzitivnost bazofilcev se spremeni med zdravljenjem sezonskega rinitisa z imunoterapijo in je povezana s protitelesi IgG: Z inhibicijskimi testi in delom na donorskih bazofilcih smo ugotovili, da so osnovni vzrok za padec odzivnosti med imunoterapijo z inhalacijskimi alergeni blokirajoča protitelesa IgG, ki jih povzroči imunoterapija. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1186-93.

Pozitivne provokacije *in vivo* z alergenom trave in klinični simptomi med sezono cvetenja so odvisni od senzitivnosti efektorskih celic: Ugotovili smo, da imajo bolniki s klinično pomembno alergijo visoko občutljive bazofilce. Občutljivost je sovpadala z visokim deležem sIgE glede na tIgE. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:49-57.

WP 2.2 REGULACIJSKE CELICE

Regulacijski ekspresijski profili med imunoterapijo: Ugotovili smo spremembe ekspresije FOXP3 (Treg), T-BET (Th1) in GATA3 (Th2) med imunoterapijo s strupom kožekrilcev in s pršico. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:287-96.

3. GENETIKA

Genetska zasnova ima pomemben vpliv na razvoj alergijskih bolezni.

WP 3.1 ASTMA IN ALERGIJSKI POHOD

ORMDL3 polimorfizem je povezan z astmo, VEGF polimorfizem pa z odzivom na terapijo: Najboljšo asociacijo smo potrdili za ORMDL, za VEGF polimorfizma rs2146323 in rs833058 pa smo pokazali da sta povezana z odzivom na terapijo (ICS or LTRA). *Mol Diagn Ther.* 2012;16:173-80; *Int J Immunogenet.* 2012;39:20-5.

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

SLO

Realizacija raziskovalnega programa je bila odlična. V štiriletnem obdobju je bilo narejeno izjemno obsežno in temeljito raziskovalno delo, večji del je večinoma že publiciran in to v najboljših revijah s področja. Zelo pomembno je, da se je na različnih modelih potrdila centralna hipoteza tega programa, in sicer da je za izražanje alergijske bolezni in njeno težo ter zdravljenje (imunoterapijo) ključnega pomena senzitivnost oziroma spremembe senzitivnosti efektorskih celic, kot so bazofilci. Ta ključna ugotovitev bo omogočala nadaljnje raziskave na ravni humoralnih IgE in IgG ter molekularnih FcεRI-transdukcijskih in genetskih mehanizmov, ki vplivajo na celično senzitivnost za alergene, še posebej v povezavi z najtežjo obliko bolezni z anafilaksijo. Poleg tega želimo v nadaljnjih raziskavah še dodatno povezati to odzivnost z rekombinantnimi alergeni ter klinično implementirati nujno potrebne rutinske diagnostične napovedne celične alergološke teste *in vitro*.

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

/

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	27138521	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Postavitev modela rekombinantnih alergenov za ugotavljanje preobčutljivosti za kožekrilce
		ANG	Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy
	Opis	SLO	Eden od osnovnih problemov pri diagnostiki preobčutljivosti za kožekrilce <i>in vitro</i> je (pre-)visok delež dvojno pozitivnih specifičnih IgE (na sistemu CAP je za ose in čebele 50 do 60 % dvojno pozitivnih). Če anamnestični podatki niso jasni, je možen dodaten test <i>in vitro</i> z določanjem sIgE za rekombinantne alergene. Pri 29 dvojno pozitivnih klinično dobro opredeljenih bolnikih smo s hišnimi neglikoziliranimi rApi m 1, rApi m 2 (čebelja hyl), rVes v 5 alergeni na ELISA in sistemu imunoblot ter v povezavi z inhibicijskimi testi pokazali na možno veliko napovedno vrednost rekombinantov.
		ANG	Background: The identification of the disease-causing insect in venom allergy is often difficult. Objective: To establish recombinant allergen-based IgE tests to diagnose bee and yellow jacket wasp allergy. Methods: Sera from patients with bee and/or wasp allergy (n = 43) and patients with pollen allergy with false-positive IgE serology to venom extracts were tested for IgE reactivity in allergen extract-based tests or with purified allergens, including nonglycosylated Escherichia coli-expressed recombinant (r) Api m 1, rApi m 2, rVes v 5, and insect cell-expressed, glycosylated rApi m 2 as well as 2 natural plant glycoproteins (Phl p 4, bromelain). Results: The patients with venom allergy could be diagnosed with a combination of E coli-expressed rApi m 1, rApi m 2, and rVes v 5 whereas patients with pollen allergy remained negative. For a group of 29 patients for whom the sensitizing venom could not be identified with natural allergen extracts, testing with nonglycosylated allergens allowed identification of the sensitizing venom. Recombinant nonglycosylated allergens also allowed

		definition of the sensitizing venom for those 14 patients who had reacted either with bee or wasp venom extracts. By IgE inhibition studies, it is shown that glycosylated Api m 2 contains carbohydrate epitopes that cross-react with natural Api m 1, Ves v 2, natural Phl p 4, and bromelain, thus identifying cross-reactive structures responsible for serologic false-positive test results or double-positivity to bee and wasp extracts. Conclusions: Nonglycosylated recombinant bee and wasp venom allergens allow the identification of patients with bee and wasp allergy and should facilitate accurate prescription of venom immunotherapy.
	Objavljeno v	Mosby; The Journal of allergy and clinical immunology; 2010; Letn. 125, št. 6; str. 1300-1307; Impact Factor: 9.273; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.425; A": 1; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Mittermann Irena, Zidarn Mihaela, Šilar Mira, Markovic-Housley Zora, Aberer Werner, Korošec Peter, Košnik Mitja, Valenta Rudolf
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
2.	COBISS ID	29842393 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO ANG
		SLO ANG
	Opis	SLO ANG
	Objavljeno v	Munksgaard; Allergy; 2012; Vol. 67, iss. 6; str. 822-830; Impact Factor: 6.271; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.417; A": 1; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Eržen Renato, Košnik Mitja, Šilar Mira, Korošec Peter

	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
3.	COBISS ID	28743129	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Klinično pomembna senzibilizacija za trave je povezana z visoko senzitivnostjo bazofilcev in višjim deležem specifičnih IgE protiteles
		ANG	Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction
	Opis	SLO	V klinični praksi se je že večkrat pokazalo, da imajo nekateri bolniki pozitiven rezultat standardnih alergoloških testov z alergenom peloda trav, nimajo pa težav v času cvetenja trav. Zato smo želeli ugotoviti ali je in vitro odzivnost bazofilcev različna pri bolnikih s klinično pomembno alergijsko senzibilizacijo in pri tistih s primerljivo senzibilizacijo brez klinično izražene alergije. Bolnikom smo izven sezone merili odzivnost bazofilcev in jo primerjal z rezultati provokacijskih testov in kliničnimi znaki med sezono. Ugotovili smo, da imajo bolniki s pozitivnim provokacijskim testom in jasno izraženimi simptomi sezonskega rinitisa značilno višjo senzitivnost bazofilcev glede na in vitro stimulacijo z alergenom trave in višji delež specifičnih protiteles IgE, glede na skupna protitelesa IgE. To kaže na velik pomen celičnega odziva za nastanek alergijske bolezni, ki pa ima v primeru preobčutljivosti za pelod trave humoralno ozadje.
		ANG	Background The mechanisms responsible for the difference between clinically irrelevant IgE-sensitization and allergic rhinitis are not fully understood. Objective We evaluated the humoral and cellular mechanisms that may be associated with the presence of allergic rhinitis symptoms. Methods We selected 26 subjects with positive grass pollen skin tests and IgE antibodies to Timothy (g6) and the major grass allergens rPhl p 1, 5b. Fourteen of those patients reported a history of allergic rhinitis. During winter, we performed a grass pollen CD63 basophile activation test using four log allergen concentrations, followed by a grass nasal provocation test (NPT). We obtained symptom scores in the subsequent pollination season. Results We showed that subjects with a positive NPT have significantly higher CD63 basophile grass pollen responsiveness than NPT-negative subjects, preferably at submaximal allergen concentrations, which represent cellular sensitivity. Moreover, basophile sensitivity positively correlated with the size of the grass-specific IgE fraction in relation to total IgE, and it was highly predictive of allergic rhinitis symptoms in the following pollination season. Conclusion and Clinical Relevance Allergic rhinitis symptoms are significantly associated with allergen-specific basophile sensitivity. In vitro evaluation of basophile sensitivity should prove useful for distinguishing clinical phenotype of allergic sensitization.
	Objavljeno v	Blackwell Scientific Publications; Clinical and experimental allergy; 2012; Vol. 42, št. 1; str. 49-57; Impact Factor: 5.032; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.417; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Zidarn Mihaela, Košnik Mitja, Šilar Mira, Grahek Andrej, Korošec Peter	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	25417689	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Angiogeni dejavniki pri bolnikih z astmo in rinitisom
		ANG	Airway angiogenesis in patients with rhinitis and controlled asthma
	Opis	SLO	Naši rezultati in vivo kot prvi kažejo, da sta lokalni koncentraciji VEGF in angiogenina povišani v pljučih pri bolnikih z urejeno in zdravljeno astmo ter pri rinitisu brez pridružene astme. Kažejo torej, da proces angiogeneze, kot del preoblikovanja dihalnih poti, poteka tudi ob prejemanju inhalacijskega glukokortikoida. Zato bo potreben razvoj novih terapevtskih pristopov, ki bodo zavirali tudi proces preoblikovanja dihalne poti.

		Background: Airway angiogenesis may be an important part of structural remodelling in the pathogenesis of asthma. The development of asthma is frequently preceded by rhinitis. Objective: We sought to determine whether the levels of angiogenesis-related factors are elevated in airways of patients with rhinitis or controlled asthma. Methods: We analysed the induced sputum of 18 rhinitis patients, 16 asthmatic patients, and 15 healthy controls. The concentrations of angiogenin, vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-8, fibroblast growth factor (bFGF), and TNF-alpha were measured by cytometric bead arrays. Results: We found significantly increased angiogenin and VEGF concentrations in the induced sputum supernatant of both rhinitis and asthma patients compared with that of the healthy control group ($P < 0.0005$). With the exception of TNF-alpha, there was no difference in the other angiogenic factors; TNF-alpha levels were higher in the rhinitis group than in the control group ($P = 0.02$). Conclusion: These in vivo results suggest increased airway angiogenesis in patients with rhinitis without asthma as well as in corticosteroid-treated and well-controlled asthma patients.
	Objavljeno v	Blackwell Scientific Publications; Clinical and experimental allergy; 2009; Letn. 39, št. 3; str. 354-360; Impact Factor: 4.084; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.349; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Škrbat-Kristan Sabina, Marc-Malovrh Mateja, Šilar Mira, Kern Izidor, Fležar Matjaž, Košnik Mitja, Šuškovič Stanislav, Korošec Peter
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
5.	COBISS ID	26253785 Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO Test aktivacije bazofilcev pri bolnikih preobčutljivih za strup kožekrilcev in negativnimi sIgE in kožnimi testi ANG Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results
	Opis	SLO Trenutne smernice za obravnavo bolnikov, preobčutljivih za strup kožekrilcev, niso zadovoljive glede obravnave bolnikov z nejasnimi standardnimi diagnostičnimi testi. Zato smo prospektivno v 4,5 letih vključili skupino 1219 bolnikov, pri kateri smo identificirali 47 bolnikov z jasno anamnezo ene ali več anafilaktičnih reakcij po piku kožekrilcev, a z negativni sIgE in kožnimi testi. Ugotovili smo, da ima velika večina teh bolnikov pozitiven CD63-bazofilni odgovor po stimulaciji s strupom. Posledica naše raziskave so spremembe smernic. ANG Background: Current guidelines do not adequately address the question of how best to manage patients with a convincing history of insect allergy, but negative venom-specific IgE and skin test results. Methods: Forty-seven patients out of a total of 1219 (4%), with a positive history of sting allergy, were recruited over a period of 4.5 years. All recruited patients had a convincing history of a severe or a life-threatening anaphylactic reaction of Mueller grade II-IV (median grade III) after Hymenoptera sting, but negative venom-specific IgE and skin prick test results. Diagnostic work-up was prospectively followed by the CD63 basophil activation test and by intradermal skin testing. A control group of 25 subjects was also assessed. Results: Thirty-five out of 47 (75%) patients demonstrated a positive basophil CD63 response after stimulation with bee and/or wasp venom. Intradermal venom skin tests were performed for 37 patients, 17 (46%) of whom showed positive results. Out of 20 patients who demonstrated negative intradermal test results, 12 patients showed a positive CD63 response (60%). In contrast, out of 9 patients who showed a negative CD63 response, only one was detected by intradermal testing (11%). In the control group, only two out of 25 (4%) subjects displayed a positive basophil response and/or intradermal test. Conclusion: Here we show that, in complex cases with inconclusive diagnostic results, the CD63 activation test could be particularly useful and more sensitive than

		intradermal skin testing.
Objavljeno v		Blackwell Scientific Publications; Clinical and experimental allergy; 2009; Letn. 39, št. 11; str. 1730-1737; Impact Factor: 4.084; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.349; A': 1; WoS: AQ, NI; Avtorji / Authors: Korošec Peter, Eržen Renato, Šilar Mira, Bajrović Nisera, Kopač Peter, Košnik Mitja
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	v postopku vpisa	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vodja programa prof. dr. Mitja Košnik je organizator: "Slovenskega pulmološkega in alergološkega kongres z mednarodno udeležbo" (vsaka štiri leta) in "Golniškega simpozija z mednarodno udeležbo" (vsako leto)
		ANG	Program Manager prof. dr. Mitja Košnik is the organizer of the Slovenian Pneumology and Allergology Congress with international participation (every four years) and Golnik symposium (annually).
	Opis	SLO	Osnovni namen organizacije znanstvenega srečanja je seznanitev s stanjem slovenske pulmologije in alergologije v zadnjih letih in s stanjem v svetu. Redno poročanje slovenskih pnevmologov in alergologov o znanstvenih in strokovnih novostih, ki so preizkušene in utečene v delo, v zadnjih nekaj letih. Primerjava stanja v Sloveniji s stanjem v državah s primerljivo stopnjo zdravstvenega varstva. Prenos znanja in izkušenj na zdravnike splošne medicine in na specialiste iz držav jugovzhodne Evrope. Izboljšanje dela, sprejetje novih organizacijskih, diagnostičnih in terapevtskih metod pri delu z bolniki.
		ANG	The purpose of this scientific meeting was to present the progress of Slovenian pneumology and allergology in the past few years, and to compare the development and situation in these fields in Slovenia to other countries with similar health care systems. Slovenian speakers and invited speakers from Europe can regularly report about new and proven scientific methods. Further goals are also to transmit experience and knowledge to general practitioners and specialists from Southeastern Europe, to improve their work, accept new organizations, implement and adopt new diagnostic and therapeutic methods in their daily work with patients.
	Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		Zbornik prispevkov, 5. Slovenski pnevmološki in alergološki kongres, hotel Golf Bled, 5. oktober - 6. oktober 2012.
	Tipologija	2.30	Zbornik strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci
2.	COBISS ID	26169817	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	VODENJE/KOORDINIRANJE NACIONALNE SCHEME KAKOVOSTI ALERGOLOŠKE DIAGNOSTIKE (IgeQAS)
		ANG	MANAGING/COORDINATION A NATIONAL QUALITY SCHEME OF ALLERGOLOGICAL DIAGNOSTICS (IgEQAS)
			Peter Korošec je vodja nacionalne sheme kakovosti alergološke diagnostike merjenja specifičnih protiteles IgE (IgEQAS) v okviru Slovenske nacionalne sheme za zunanjo oceno kakovosti (SNEQAS).

Opis	SLO	Vir: Slovenska nacionalna shema za zunanjo oceno kakovosti – SNEQAS 2007, 2008, 2009.	
		Quality assurance in the allergy laboratory. In: Abstracts 15. Jahrestagung der Biomedizinischen AnalytikerInnen; 2007 Apr 27-28; Poertschach. Biomed, 2007; 19.	
	ANG	Peter Korošec is a head of the National Quality Assessment Scheme of allergological diagnostic measurements for specific IgE antibodies within the frame of the Slovenian National External Quality Assessment Scheme (SNEQAS).	
		Source: Slovenian National External Quality Assesment Scheme – SNEQAS 2007, 2008, 2009	
		Quality assurance in the allergy laboratory. In: Abstracts 15. Jahrestagung der Biomedizinischen AnalytikerInnen; 2007 Apr 27-28; Poertschach. Biomed, 2007; 19.	
Šifra	D.01 Vodenje/koordiniranje (mednarodnih in domačih) projektov		
Objavljeno v	Bolnišnica, Klinika za pljučne bolezni in alergijo; Zbornik; 2009; Str. 76; Avtorji / Authors: Korošec Peter		
Tipologija	1.13 Objavljeni povzetek strokovnega prispevka na konferenci		
3.	COBISS ID	24322265	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	Uvedba diagnostične metode imunofenotipizacije v bronhoalveolarnem izpirku (BAI)	
	ANG	The introduction of new diagnostic method	
Opis	SLO	Uvedba diagnostične metode imunofenotipizacije v bronhoalveolarnem izpirku (BAI). S pretočno citometrijo se v BAI z monoklonskimi protitelesi izvaja TBNK-imunofenotipizacija s poudarkom na celicah NKT. Uvedba metode za imunofenotipizacijo v BAI je pomembna za diagnostiko imunoloških bolezni pljuč; Peter Korošec.	
	ANG	Flow cytometric quantitation and phenotypic analysis of lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid. The introduction of these multi-parameter analyses helps us in diagnosis of patients with different types of interstitial lung diseases, ranging from sarcoidosis to hypersensitivity pneumonitis; Peter Korošec.	
Šifra	F.21 Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov		
Objavljeno v	Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(Abst iss):A161. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(Abst iss):A353.		
Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci		
4.	COBISS ID	258639360	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Interna medicina, 2011	
	ANG	Internal medicine, 2011	
Opis	SLO	Urednik Interne medicine; temeljni učbenik interne medicine za študente medicine; Mitja Košnik.	
	ANG	Editor of »Interna medicina«; a textbook of internal medicine for medical students; Mitja Košnik.	
Šifra	C.07 Drugo uredništvo		
	Littera picta; Slovensko medicinsko društvo; 2011; XXXII, 1712 str.; Avtorji / Authors: Košnik Mitja, Mrevlje Franc, Štajer Dušan, Černelč Peter,		

	Objavljeno v		Koželj Mirta, Andoljšek Dušan, Jamšek Marija, Kotnik Vladimir, Kveder Radoslav, Lindič Jelka, Lunder Urška, Markovič Saša, Mušič Ema, Možina Martin, Mrevlje Živa, Osredkar Joško, Pfeifer Marija, Pokorn Dražigost, Praprotnik Sonja, Preželj Janez, Štajer Dušan, Tomšič Matija	
	Tipologija		2.03 Univerzitetni ali visokošolski učbenik z recenzijo	
5.	COBISS ID		256389912	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Urednik revije – področni	
		ANG	Associate editor	
	Opis	SLO	Urednik revije od leta 2009 do danes; International Journal of Cardiology; Mitja Lainščak. Faktor vpliva (2010): 6.802 Kategorija SE: DQ – cardiac & cardiovascular systems ; 6/114 ; kvartil: 1 ; x=2.707 ; Ifmin: 3.558 ; Ifmax: 14.429	
		ANG	Editor from 2009 onwards; International Journal of Cardiology; Mitja Lainščak. Impact Factor (2010): 6.802. SE Category: DQ – cardiac & cardiovascular systems ; 6/114 ; kvartil: 1 ; x=2.707 ; Ifmin: 3.558 ; Ifmax: 14.429.	
	Šifra		C.04 Uredništvo mednarodne revije	
	Objavljeno v		International journal of cardiology. Lainščak, Mitja (urednik 2009-). [Print ed.]. Amsterdam: Elsevier/North-Holland. ISSN 0167-5273. [COBISS.SI-ID 25638912]	
	Tipologija		4.00 Sekundarno avtorstvo	

9. Drugi pomembni rezultati programske skupine⁸

--

10. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Naš program ima velik pomen za razvoj znanosti na treh področjih alergologije. Prvi je terapija astme, kjer se kaže, da trenutna protivnetna terapija nima pomembnega vpliva na preoblikovanje dihalnih poti. To je potrdil tudi naš program, saj smo ugotovili, da je angiogeneza, ki je eden ključnih elementov preoblikovanja, značilno povišana pri dobro zdravljeni in urejeni astmi. V tem delu, ki se sedaj nadaljuje na različnih modelih, se naš program vrti okoli različnih angiogenih dejavnikov, ki so možne tarčne molekule za naslednjo generacijo bioloških zdravil za obstruktivne pljučne bolezni. Drugo področje je mehanizem aspirinske intolerance, ki ni poznan, čeprav je to najpogostejša stranska reakcija za zdravila. Naša programska skupina tu opozarja predvsem na možno pomembno vlogo COX-2. Tretje področje, na katerem smo v svetovnem merilu najvišje, pa je odnos med senzibilizacijo IgE in nastankom alergijske bolezni. Vemo, da je tretjina IgE-senzibiliziranih oseb asimptomatskih in da po zaključku uspešne imunoterapije senzibilizacija ostane, bolezen pa ni več. Naša programska skupina predpostavlja, da je ključen stik med senzibilizacijo in boleznijo odzivnost efektorskih celic, kot so bazofilci in mastociti. To smo dokazali na različnih modelih imunoterapije, pa tudi na in vivo provokacijskih in prospektivnih modelih spremljanja kliničnih simptomov. Ugotavljamo, da je mehanizem, ki regulira občutljivost bazofilcev, različen: od blokirajočih protiteles IgG, deleža biološko aktivnih IgE-protiteles (determinante ugotavljamo prek rekombinantnih produktov) do sprememb v transdukcijskem mehanizmu in možnega vpliva regulacijskih celic. Naši najnovejši rezultati kažejo tudi na pomembno vlogo izražanja FcεRI v povezavi s kratkotrajnim učinkom imunoterapije.

ANG

Our research program is excellent in three particular fields. The first one is airway angiogenesis, which is an important part of structural remodeling in the pathogenesis of asthma. Namely, we recently showed significantly increased airway angiogenesis in corticosteroid-treated and well-controlled asthma patients. That means that with regard to remodeling, the standard therapy is not optimal. We are currently testing different angiogenesis-related factors in order to show which targets could be the most appropriate for the new generation of drugs for obstructive lung diseases. Another field is aspirin intolerance, which is the most common drug adverse reaction, but with an unknown mechanism. In that field we are testing the possible pathogenic role of COX-2 overexpression. Our most comprehensive field is the relation between IgE sensitization and allergic disease. Firstly, the synthesis of allergen-specific IgE is required for the development of allergic diseases, but around one third of individuals with allergen-specific IgE do not develop symptoms. Secondly, the result of immunotherapy is diminishing of the clinical disease, but the sensitization remains. We hypothesize that the clinically relevant sensitization is related to high allergen sensitivity of effectors' cells, such as basophils and mast cells; and vice versa – if this allergen sensitivity is low there is no disease despite sensitization. We tested this hypothesis in different clinical models, from venom to birch and grass pollens and to dust mite immunotherapy, and recently also in an in vivo provocation assay as well as in the symptom scores monitoring during the pollination season. We showed that the background for different basophil allergen sensitivity and related clinical presentation of disease was diverse and it included blocking IgG antibodies induced by immunotherapy, the size of disease-relevant specific IgE antibodies, transduction cellular element of degranulation and the possible influence of T regulatory cells. We recently also showed the possible role of the FcεRI down-regulation.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Velik pomen našega programa je, da želi integrirati raziskave alergijskih bolezni in astme v slovenskem prostoru, ne samo zaradi boljše raziskovalne konkurenčnosti v svetovnem merilu, ampak tudi zaradi dejstva, da so te bolezni med najpogostejšimi kroničnimi boleznimi v Evropi, ki imajo močan ekonomski in družbeni vpliv. Ena od poglavitnih nalog tega programa je, da omogoči, da izsledki najnovejši raziskav slovenske zdravnike in bolnike dosežejo čim hitreje, torej ustrezno strokovno in širšo informiranost. S sodelovanjem z mrežo slovenskih pulmologov smo zaključili prevalenčno raziskavo astme pri odraslih, ki se je izvajala s pomočjo vprašalnikov (N = 1145 + 687) in kliničnega pregleda pri pulmologih (N = 185). Ugotovili smo relativno visoko prevalenco – 16,3 %. To prevalenčno skupino smo tudi genetsko testirali. Vzporedno testiramo še dve dodatni skupini (astmatike in bolnike z atopijskim dermatitisom), kar bo pomemben pokazatelj genetskega ozadja za astmo in druge alergijske bolezni v našem prostoru. Za nekatere evropske države so ti podatki že znani, za Slovenijo pa so zelo pomanjkljivi. Ti rezultati bodo pomembni predvsem ob nastopu nove generacije tarčne terapije, ki bo zahtevala tudi razumevanje ustreznega genetskega ozadja. Program želi uspešno nadaljevati tudi javno osveščanje, ki se je udeležilo z vprašalniki o varnosti alergikov v vrtcih in šolah in z velikim številom strokovno utemeljenih objav za širšo javnost. Poleg širše javnosti program izobražuje tudi primarno in sekundarno zdravstveno raven z izvedbo šol astme štirikrat letno.

ANG

We want to tackle the fragmentation of Slovenian research in the field of allergy and asthma by building a durable research platform and setting up a nationwide epidemiological study and a patient register. Our initial integration activity was an asthma prevalence study. In the first part we used core questionnaires (N = 687) followed by an outpatient clinical examination in selected subjects (N = 185). In the second part we used supplementary questionnaires for prevalence estimations (N = 1145). We showed a high asthma prevalence of 16.3%. This prevalence group and two other groups (asthma and atopic dermatitis) were also genetically tested. Genetic background of allergic diseases in Slovenian population is important for the planning of the next generation of therapy and for pharmacogenomic evaluation. We significantly raised public awareness with the questionnaire-based study about the safety of allergic children in Slovenian kindergartens and schools. Other major goals of the program were to accelerate the application of research results into clinical practice to meet the needs of patients, and to help guide policy development. We also promote trainings like asthma schools (asthma school is organized 4 times per year), and the integration of other medical expertise,

such as dermatology and otolaryngology. By addressing allergy and asthma in their totality, the program's ultimate objective is to benefit the well-being of patients by decreasing the burden of allergic diseases in Slovenia.

11. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2012¹²

11.1. Diplome¹³

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	13
bolonjski program - II. stopnja	2
univerzitetni (stari) program	

11.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti¹⁴

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
25470	Andreja Premoša	☐	☒	☒	
26258	Viktor Uršič	☐	☒	☒	
29281	Lea Knez	☐	☒	☒	
25177	Aleš Rozman	☒	☐	☐	
20179	Peter Kecelj	☒	☐	☐	
0	Branko Pevec	☐	☒	☐	
15780	Robert Marčun	☒	☐	☐	
0	Peter Požun	☒	☐	☐	
0	Milena Brusnjak	☒	☐	☐	
29219	Mateja Lorber	☒	☐	☐	
0	Natalija Klun	☒	☐	☐	
33591	Tanja Torkar	☒	☐	☐	
0	Franka Kulaš	☒	☐	☐	
35650	Branko Bregar	☒	☐	☐	
25171	Renato Eržen	☒	☐	☐	
28885	Peter Popović	☒	☐	☐	

Legenda:

Mag. - Znanstveni magisterij
Dr. - Doktorat znanosti
MR - mladi raziskovalec

12. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju¹⁵

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
25470	Andreja Premoša	☐	☒	C - Gospodarstvo	
26258	Viktor Uršič	☐	☒	C - Gospodarstvo	

29281	Lea Knez			D - Javni zavod	
-------	----------	---	---	-----------------	--

Legenda zaposlitev:

- A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi
- B** - gospodarstvo
- C** - javna uprava
- D** - družbene dejavnosti
- E** - tujina
- F** - drugo

13. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2012

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Edin Jusufović	B - uveljavljeni	24	
0	Branko Pevec	B - uveljavljeni	12	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent – doktorand iz tujine
- D** - podoktorand iz tujine

14. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2012¹⁶

SLO

DRUGCHECK – Integrated Knowledge Management and Decision Support System for Pharmaceuticals and their Interactions Doc. Matjaž Fležar; Klinika Golnik (partner) IMCA II – Indicators for monitoring COPD and asthma in the European Union (Programme of community action in the field of public health) Vodja: Izr. prof. Mitja Košnik, doc. Matjaž Fležar; Klinika Golnik (partner) MOSAR (FP6) – Reducing Colonisation with Antimicrobial Resistant Bacteria in Intensive Care Units Vodja: dr. Viktorija Tomič, izr. prof. Mitja Košnik; Klinika Golnik (sodelujoča organizacija) FP7-HEALTH-2007-B : TB PAN-NET; Pan-European network for the study and clinical management of drug resistant tuberculosis Vodja: dr. Manca Žolnir - Dovč; Klinika Golnik (partner) FP7-HEALTH-2007: OPCARE; Optimising research on end of life care of cancer patients. Vodja: Izr. prof. Mitja Košnik, Urška Lunder; Klinika Golnik (partner) ALIAS – Alpine Hospitals Networking for Improved Access to Telemedicine Services (European Territorial Cooperation - Alpine Space Programme 2007-2013) Vodja: Doc. Matjaž Fležar; Klinika Golnik (partner) SATURN-ICU Trial - Impact of Specific Antibiotic Theapies on the prevalence of hUman host ResistaNt bacteria Vodja : Viktorija Tomič, prof. dr. Mitja Košnik; KLinika Golnik Becoming a nurse: A multi-method study on expenditures by families and students Odgovorni nosilci raziskave: doc. dr. Brigita Skela Savič (VŠZNJ), dr. Alvisa Palese, Università degli studi di Udine (IT). Leadership and its association with work performance and job satisfaction among nurses: a comparison between two european countries Nosilka za Slovenijo, soizvajalka mednarodno: doc. dr. Brigita Skela Savič (VŠZNJ), dr. Elizabeth Curtis
--

(Trinity College Dublin).

Family Health Nursing in European Communities

Lifelong Learning Programme, 518233-LLP-1-2011-1-UK-ERASMUS-ECDCE, 2011–2013.

Nosilka za Slovenijo: doc. dr. Brigita Skela Savič.

Factors affecting the professional esteem of health care professionals working with older people

Nosilka za Slovenijo, soizvajalka mednarodno: dr. Simona Hvalič Touzery (VŠZNJ), doc. dr. Brigita Skela Savič (VŠZNJ), dr. Angela Kydd (UWS).

Development and Coordination of a Network of Nursing Educators and Regulators

EU-Project DG SANCO, SANCO/1/2009, 2009–2013.

Izvajalka za Slovenijo: doc. dr. Brigita Skela Savič (VŠZNJ), Evropska komisija in EU-partnerji.

Curriculum Meeting Points – Understanding the European Master and the American Doctor of Nursing Practice

Soizvajalka: doc. dr. Brigita Skela Savič.

Works in Progress: Developing Proposals for the Master project/thesis/capstone in Nursing and the Allied Professions that contributes to the development of new Nursing and Allied Professional Knowledge in Europe

Soizvajalka: doc. dr. Brigita Skela Savič

15. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2012), potekali izven financiranja ARRS¹⁷

SLO

Storitvena platforma za zdravstvo “iHub”, MVZT RS

doc. Matjaž Fležar

Javni razpis za sofinanciranje projektov za promocijo zdravja v letu 2008-2009, ZZZS

Varnost alergikov v vrtcih in šolah

prof. dr. Mitja Košnik

Zloženke in filmi – kje in kako naj dobim ustrezno informacijo

prof. dr. Mitja Košnik

SPIRIVA – BI Clinical Trial No. 205.235 » Tiotropium Rate of Decline Trial«

prof. Stanislav Šuškovič, izr. prof. Mitja Košnik

XOLAIR – »Mednarodni register rezultatov zdravljenja v resničnem življenju pri bolnikih z astmo, ki prejemajo Xolair«

prof. Stanislav Šuškovič

Nadaljevalna opazovalna raziskava pan-evropske standardne serije kožnih vbodnih testov alergije z namenom določitve pogostnosti senzibilizacije (in vzorcev) ter pomembnosti različnih senzibilizacij v Evropi

doc. Peter Korošec

BIOSTAT-CHF – A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure

prof. Mitja Lainščak

MOLITOR – Impact of therapy optimization on the level of biomarkers in patients with acute decompensated and decompensated chronic heart failure

prof. Mitja Lainščak, partner

INSIGHT – Implementation of Personalized Medicine in NSCLC: EGFR Testing, Histopathological and Clinical Features

prof. Mitja Lainščak, partner

Global Allergy and Asthma European Network GA2LEN

Doc. Peter Korošec

6. šola za klinične mentorje: Sodobna zdravstvena nega ali znanja, ki jih potrebujejo klinični mentorji za profesionalni karierni razvoj: teoretični koncepti delovanja stroke, na dokazih podprto delovanje,

kakovost in vodenje.

doc. dr. Brigita Skela Savič

5. šola za klinične mentorje: Kakovostno delo kliničnih mentorjev: vidiki didaktike in mednarodne primerljivosti pristopov ter izvedbe kliničnega usposabljanja.

doc. dr. Brigita Skela Savič

Sofinanciranje vključevanja gostujočih visokošolskih učiteljev v pedagoški proces v letih 2011–2013.

doc. dr. Brigita Skela Savič

Napredna znanja za kakovostno delo s študenti zdravstvene nege – poklicna etika in kontinuiran profesionalni razvoj

doc. dr. Brigita Skela Savič

Alkohol in mladi – ozaveščanje mladih (dijakov) o tveganem pitju alkohola, Ministrstvo za zdravje.

doc. dr. Brigita Skela Savič

Usposabljanje kliničnih mentorjev in študentov zdravstvene nege za kakovostno delo s starostniki - priložnosti za izboljševanje klinične prakse na področju zdravstvene nege starostnika

doc. dr. Brigita Skela Savič

Opolnomočenje kliničnih mentorjev in študentov zdravstvene nege z znanji in veščinami s področja komunikacije za kakovostno delo v kliničnem okolju – priložnost za izboljšanje kakovosti – Personal excellence in health care

doc. dr. Brigita Skela Savič

Medgeneracijsko sodelovanje v promociji zdravja, MZ

doc. dr. Brigita Skela Savič

Usposabljanje mentorjev za klinično usposabljanje študentov programa 1. stopnje »Zdravstvena nega«: povezovanje teorije in prakse na področju raziskovanja

doc. dr. Brigita Skela Savič

16. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)¹⁸

SLO

Raziskovalni program je tehnološko zrelost, ki je omogočila prenos v klinično prakso in dejansko rutinsko uporabo, pokazal na dveh področjih: to je na ravni testa aktivacije bazofilcev (BAT) v povezavi z alergijo za strup kožekrilcev oziroma pri spremljanje imunoterapije (prek senzitivnosti bazofilcev) in na ravni rekombinantnih alergenov za strup ose in čebele. V obeh področjih je program vodilni na svetu.

BAT: Klinična uporaba pri bolnikih, ki imajo negativne sIgE oziroma nejasne rezultate standardnega diagnostičnega testiranja; uporaba za napoved stranskih učinkov imunoterapije in pri spremljanju učinkovitosti imunoterapije (senzitivnost bazofilcev).

Rekombinatni alerogeni: Klinična uporaba za razlikovanje med senzibilizacijo za strup ose in/ali čebele ter za navzkrižno reaktivnost.

Patent 1656-P107/12: Patent s področja bazofilcev in alergij.

17. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali

možnost ustanovitve spin-off podjetja	☒ DA ☐ NE
potrebni finančni vložek	500.000 EUR; Infrastruktura za pripravo rutinskih reagentov in njihovo testiranje.
ocena potrebne infrastrukture in	Zelo primerna osnova za ustanovitev spin-off podjetja so inovacije, povezane s patentom 1656-P107/12, s

opreme¹⁹

področja bazofilcev in alergij, ki je bil večinoma narejen v okviru tega raziskovalnega programa.

18. Izjemni dosežek v 2012²⁰

18.1. Izjemni znanstveni dosežek

Specifična imunoterapija je uspešna metoda zdravljenja bolnikov, ki so po piku kože krilca doživeli težko sistemsko preobčutljivostno reakcijo. Verjetnost relapsa po končani specifični imunoterapiji je 10 – 15%. Laboratorijskega testa, s katerim bi napovedovali vzpostavitev tolerance po končani specifični imunoterapiji, ne poznamo. Edina metoda, s katero lahko ocenimo vzpostavitev tolerance, je provokacijski test s pikom kože krilca. Raziskali smo torej, ali s specifično imunoterapijo spremeni specifične odzivnosti bazofilcev in ali te spremembe vplivajo na vzpostavitev imunske tolerance. Bolnike smo spremljali 7 do 8 let in odzivnost bazofilcev testirali v 4 časovnih točkah, učinkovitost imunoterapije smo v zadnji točki potrdili s provokacijskim testom. Osnovni rezultat je, da je z imunoterapijo povzročeno zmanjšanje specifične senzitivnosti bazofilcev ključnega pomena za vzpostavitev imunske tolerance po končanem zdravljenju s specifično imunoterapijo s strupi kože krilcev.

18.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

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

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba JRO
in/ali RO s koncesijo:*

in

vodja raziskovalnega programa:

Univerzitetna klinika za pljučne
bolezni in alergijo Golnik

Mitja Košnik

ŽIG

Kraj in datum:

Golnik

15.3.2013

Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2013/9

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 ARRS (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

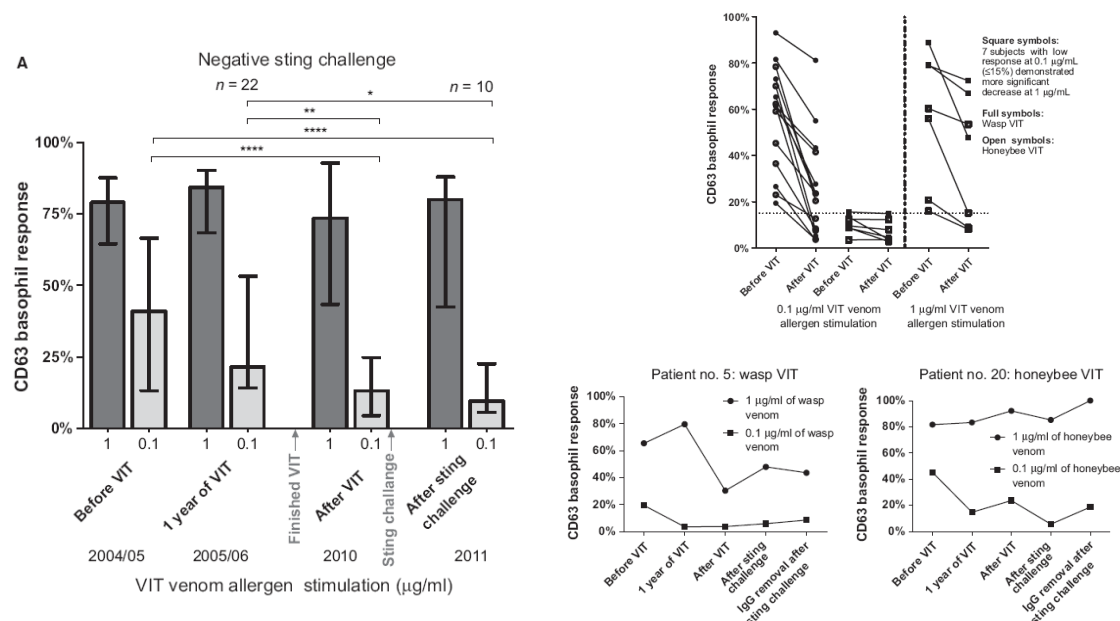
³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno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

- ⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁶ Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (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 (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)
- ⁸ Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)
- ⁹ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)
- ¹⁰ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ¹¹ Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)
- ¹² Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2012), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)
- ¹³ Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)
- ¹⁴ Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)
- ¹⁵ Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2012), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)
- ¹⁶ Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁷ Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁸ Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat izboljšava obstoječih tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)
- ¹⁹ Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)
- ²⁰ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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 prilonko/-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-RPROG-ZP/2013 v1.00

47-B4-13-4B-78-1A-14-DD-CE-56-92-B2-89-1F-4D-BE-E9-2C-26-D6

Vir: ERŽEN, Renato, KOŠNIK, Mitja, ŠILAR, Mira, KOROŠEC, Peter. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy : a long-term sting challenge study. *Allergy (Cph.)*, 2012, vol. 67, iss. 6, str. 822-830, ilustr., doi: [10.1111/j.1398-9995.2012.02817.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02817.x). [COBISS.SI-ID [29842393](https://cobiss.si/id/29842393)], kategorija: 1A1 (Z1, A", A");



Specifična imunoterapija je uspešna metoda zdravljenja bolnikov, ki so po piku kožekrilca doživeli težko sistemsko preobčutljivostno reakcijo. Verjetnost relapsa po končani specifični imunoterapiji je 10 – 15%. Laboratorijskega testa, s katerim bi napovedovali vzpostavitev tolerance po končani specifični imunoterapiji, ne poznamo. Edina metoda, s katero lahko ocenimo vzpostavitev tolerance, je provokacijski test s pikom kožekrilca. Raziskali smo torej, ali s specifično imunoterapijo spremeni specifične odzivnosti bazofilcev in ali te spremembe vplivajo na vzpostavitev imunske tolerance. Bolnike smo spremljali 7 do 8 let in odzivnost bazofilcev testirali v 4 časovnih točkah, učinkovitost imunoterapije smo v zadnji točki potrdili s provokacijskim testom. Ugotovili smo da se specifična odzivnost bazofilcev se po prvem letu specifične imunoterapije ni spremenila. Pri bolnikih z vzpostavljeno imunsko toleranco smo po končani specifični imunoterapiji zabeležili signifikantno zmanjšanje specifične senzitivnosti bazofilcev, ki je bilo trajno in se po provokacijskem testu s pikom kožekrilca ni spremenilo. Pri bolnici s pozitivnim provokacijskim testom, pri kateri se imunska toleranca ni vzpostavila, med specifično imunoterapijo ni prišlo do sprememb na nivoju bazofilcev. Rezultati kažejo, da je s specifično imunoterapijo povzročeno zmanjšanje specifične senzitivnosti bazofilcev ključnega pomena za vzpostavitev imunske tolerance po končanem zdravljenju s specifično imunoterapijo.