

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0452****Regulácia pericelulárnej proteolýzy: od molekulárnych mechanizmov k novým subsetom imunitných buniek a terapeutickým nástrojom**Zodpovedný riešiteľ **Mgr. Vladimír Leksa, PhD.**Príjemca **Ústav molekulárnej biológie SAV****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**Ustav Molekulárnej Biológie SAV
Chemický ústav SAV
Biomedicínske centrum SAV**Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení**

HAI, CePII, MUW, Austria

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

-

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Blockade of TMRSS2-mediated priming of SARS-CoV-2 by the N-terminal peptide of lactoferrin

Anna Ohradanova-Repic, Laura Gebetsberger, Gabor Tajti, Gabriela Ondrovičová, Romana Praženicová, Rostislav Skrabana, Peter Baráth, Hannes Stockinger, Vladimír Leksa

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.473447>, preprint

The Role of CX3CL1 and ADAM17 in Pathogenesis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases

Urban, Jan ; Suchankova, Magda ; (...); Bucova, Maria

Published Jun 2021 | Diagnostics

0

Times

Cited

Differentiation and activation of human CD4 T cells is associated with a gradual loss of myelin and lymphocyte protein

Leitner, Judith ; Mahasongkram, Kodchakorn ; (...); Steinberger, Peter

Published Apr 2021 | European Journal of Immunology

1

Times

Cited

The mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor 2 receptor mediates plasminogen-induced efferocytosis

Ohradanova-Repic, Anna ; Machacek, Christian ; (...); Leksa, Vladimir

Published Mar 2019 | Journal of Leukocyte Biology

1

Times

Cited

Serum and urinary levels of CD222 in cancer: origin and diagnostic value

Vicikova, K. ; Petrovcikova, E. ; (...); Leksa, V

Published Sep 2018 | Neoplasma

2

Times

Cited

Lactoferrin is a natural inhibitor of plasminogen activation

Zwirzitz, Alexander ; Reiter, Michael ; (...); Leksa, Vladimir

Published Jun 2018 | Journal of Biological Chemistry

13

Times

Cited

Extracellular Purine Metabolism Is the Switchboard of Immunosuppressive Macrophages and a Novel Target to Treat Diseases With Macrophage Imbalances

Ohradanova-Repic, Anna ; Machacek, Christian ; (...); Stockinger, Hannes

Published Apr 2018 | Frontiers in Immunology

15

Times

Cited

Extracellular vesicles - biogenesis, composition, function, uptake and therapeutic applications

Petrovcikova, Eva ; Vicikova, Kristina ; Leksa, Vladimir

Published Apr 2018 | Biologia

8

Times

Cited

Biotin-Chasing Assay to Evaluate uPAR Stability and Cleavage on the Surface of Cells

Leksa, Vladimir ; Schiller, Herbert B. ; Stockinger, Hannes

Published Jan 2018 | Methods in Molecular Biology

0

Times

Cited

Unravelling novel functions of the endosomal transporter mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor receptor (CD222) in health and disease: An emerging regulator of the immune system

Leksa, Vladimir ; Ilkova, Antonia ; (...); Stockinger, Hannes

Published Oct 2017 | Immunology Letters

Uplatnenie výsledkov projektu

Hlavnými výstupmi projektu je charakterizácia receptoru CD222 ako dôležitého mediátora eferocytózy, teda nezápalového odstraňovania apoptotických buniek, a charakterizácia N-terminálneho peptidu odvodeného z mliečneho proteínu laktoferínu ako inhibítora serínových proteáz plazminogénu a TMPRSS2, čo môže priniesť užitočné aplikácie v oblasti terapie boreliózy a covidu-19.

Ďalšími výstupmi bola charakterizácia nových biomarkerov, čo môže byť užitočné pri diagnostike ľudských ochorení, identifikácia receptora MAL pri regulácii diferenciácie T-lymfocytov a rovnako aj charakterizácia molekulárneho mechanizmu regulácie diferenciácie makrofágov, čo boli výsledky, ktoré sme dosiahli v spolupráci s pracoviskom na Medicínskej univerzite vo Viedni.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V poslednom roku riešenia projektu sme pokračovali novým smerom nášho výskumu, čo bolo vynútené globálnou pandémiou covidu-19 a urgentnou potrebou liečiv. Uvedomili sme

si, že naše doterajšie výstupy získané v rámci projektu by mohli byť užitočné aj v oblasti výskumu ohľadne nového koronavírusu SARS-CoV2. Konkrétne to bol náš najdôležitejší výstup ukazujúci, že ľudský mliečny proteín laktoferín je schopný blokovať serínovú proteázu plazminogén, čo by sa dalo aplikovať pri terapii infekčných chorôb, pri ktorých patogén zneužíva tento enzým na zvýšenie virulencie (napr. borélia), a pri terapii nádorov, keďže nádorové bunky tento enzým takisto využívajú pri invázii do vzdialených tkanív. SARS-CoV-2 využíva homologický enzým TMPRSS2. V priebehu posledného roka sme sa preto venovali tejto problematike. Ukázali sme, že bioaktívny fragment laktoferínu laktofericín blokuje aktivitu TMPRSS2 a aj proteolytický priming vírusu a zároveň aj infekciu buniek týmto vírusom. Tieto výsledky sme poslali do časopisu JBC, v ktorom sme publikovali aj článok o laktoferíne, v súčasnej dobe pracujeme na revízii podľa komentárov "peer" posudkov. Tento náš objav môže prispieť k zlepšeniu pandemickej situácie. Okrem toho sme rozbehli aj projekt týkajúci sa identifikácie biomarkerov na diagnostiku pľúcnych fibrotických ochorení, ktoré sú jednou z najhorších komplikácií pri tzv. "long-covid." Aj v tejto oblasti sme boli úspešní, opublikovali sme jeden článok a v súčasnosti spracúvame ďalšie výsledky do finálnej verzie manuskriptu. Navyše sme v spolupráci s našimi partnermi odhalili nové mechanizmy zapriahnuté do diferenciácie ľudských T- lymfocytov. Celkovo teda náš projekt výrazne prispel k nášmu chápaniu molekulárnych procesov imunitných odpovedí a zároveň ponúkol konkrétne výstupy vhodné pre terapiu a diagnostiku.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

In the last year of the project, we launched a new direction in our research, which was forced by the global covid-19 pandemic and the urgent need for drugs. We realized that our previous results obtained within the project could also be useful in the field of research on the new coronavirus SARS-CoV2. In particular, this was our most important deliverable showing that the human milk protein lactoferrin is able to block the serine protease plasminogen, which could be used in the treatment of infectious diseases in which the pathogen misuses this enzyme to increase virulence (eg Borrelia) and in the treatment of tumors, whereas tumor cells also use this enzyme to invade distant tissues. SARS-CoV-2 uses the homologous enzyme TMPRSS2. We have therefore addressed this issue over the last year. We have shown that the bioactive fragment of lactoferrin lactoferricin blocks the activity of TMPRSS2 as well as the proteolytic priming of the virus and at the same time the infection of cells with this virus. We posted these results in JBC magazine, where we also published an article on lactoferrin, and we are currently working on a revision based on peer reviews. This discovery can help improve the pandemic situation. In addition, we have launched a project to identify biomarkers for the diagnosis of pulmonary fibrotic diseases, which are one of the worst complications in the so-called. "long-covid." We have also been successful in this area, we have published one article and we are currently processing further results into the final version of the manuscript. In addition, in collaboration with our partners, we have uncovered new mechanisms involved in the differentiation of human T-lymphocytes and macrophages. Overall, our project significantly contributed to our understanding of the molecular processes of immune responses and at the same time offered specific outcomes suitable for therapy and diagnostics.