

Rapport og sluttmelding Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

2010/1146-6

Dokument-id: 733094 Dokument mottatt 01.06.2016

T celle immunmodulerende mekanismer i helse og ved sykdom (2010/1146)

1. Generelle opplysninger

a. Prosjektleder

Navn:	Kjetil Taskén
Akademisk grad:	dr.med.
Stilling:	Professor
Arbeidssted:	Universitetet i Oslo
Arbeidsadresse:	Bioteknologisenteret og Norsk Senter for molekylærmedisin (NCMM)
Postnummer:	0317
Sted:	Oslo
Telefon:	22840505
Mobiltelefon:	90860759
E-post adresse:	kjetil.tasken@biotek.uio.no

b. Prosjekt

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?	T celle immunmodulerende mekanismer i helse og ved sykdom (2010/1146)
--	---

2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

Sluttmelding

Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.

Et hovedfokus for gruppen har vært å få en bedre forståelse av syklisk AMP (cAMP) og regulatorisk T celle-mediert modulering av immunforsvaret i immunsykdommer, betennelsestilstander og tumorimmunologi. Gruppen har kartlagt signalveier som er involverte i disse prosessene og utviklet plattformer for å karakterisere aktivering/inhibering av disse signalveiene.

Blant annet har vi kartlagt en cAMP-PKA signalvei som er forankret i cellemembranen av et ezrin-EBP50 proteinkompleks og som regulerer aktivering av T celler. Vi har vist at immunregulering gjennom denne signalveien har klinisk betydning ved kroniske infeksjoner (f.eks. HIV) og i kontroll av anti-tumorimmunitet. Vi har også studert hvordan prostaglandin E2 kan aktivere denne og andre signaleringsveier gjennom ulike reseptorer i ulike undergrupper av T celler (Blood, 2010).

Vi har også identifisert og karakterisert andre signalveier. For eksempel har vi identifisert ulike signaleringsnettverk i primære humane effektor- og regulatoriske T celler, noe som har ført til utvikling av metoder for bruk av MEK-inhibitorer og Akt-inhibitorer for å regulere aktiveringen av regulatoriske T celler, også i sykdommer der disse er enten over- eller underaktiverede (**J. Immunol., 2011; Nat. Chem. Biol., 2012**, 2 patentsøknader).

Videre har vi karakterisert aktiveringskinetikken til regulatoriske T celler, og undersøkt hvor lenge effektor T celler er følsomme for suppresjon etter stimulering (**J. Immunol. 2012**). Et nyere prosjekt har også kartlagt intracellulære signaleringsveier i regulatoriske – og effektor T celler ved hjelp av multifarge flowcytometri. (**J. Leukocyte Biol, 2016**)

Ved å stimulere CD28 og CD2 har gruppen kartlagt et detaljert signalnettverk i regulatoriske – og effektor T celler ved hjelp av flowcytometri med antistoffer mot fosforylerte proteiner. Her kommer forskjellene mellom proksimale og distale signaler klart fram **J. Immunol., 2011, Biochem. J. 2014**.

I tillegg til eksemplene som er nevnt her, har gruppen utført og publisert en rekke andre relaterte studier. For fullstendig liste, se vedlegg.

Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.

Søknaden gjaldt våre pågående studier av immunregulering i normale blodceller, og vi publiserer løpende.

Målet har vært å forstå dysfunksjonelle signalveier i cellene som omfatter cAMP signalsystemet og andre immunmodulerende mekanismer som benyttes av regulatoriske T celler i krefttilstander og ved immunsvikt.

Kartleggingen av mekanismene som gjør at disse signalveiene hemmer immunfunksjon og påvise hvilke molekyllære kontaktpunkter signalveien har med andre signalsystemer i blodcellene er et vedvarende arbeid. Dette har ført til følgende 18 publikasjoner på signalmønstre, signalkomplekser

og reguleringsmekanismer for funksjon av normale blodceller, herunder spesielt T celler. Se vedlagte publikasjonsliste.

3. Vedlegg

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	Sluttmelding / publikasjon	REK-rapportering-norm-PBMC-2010-16_NEW (3).doc	01.06.16

4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK
