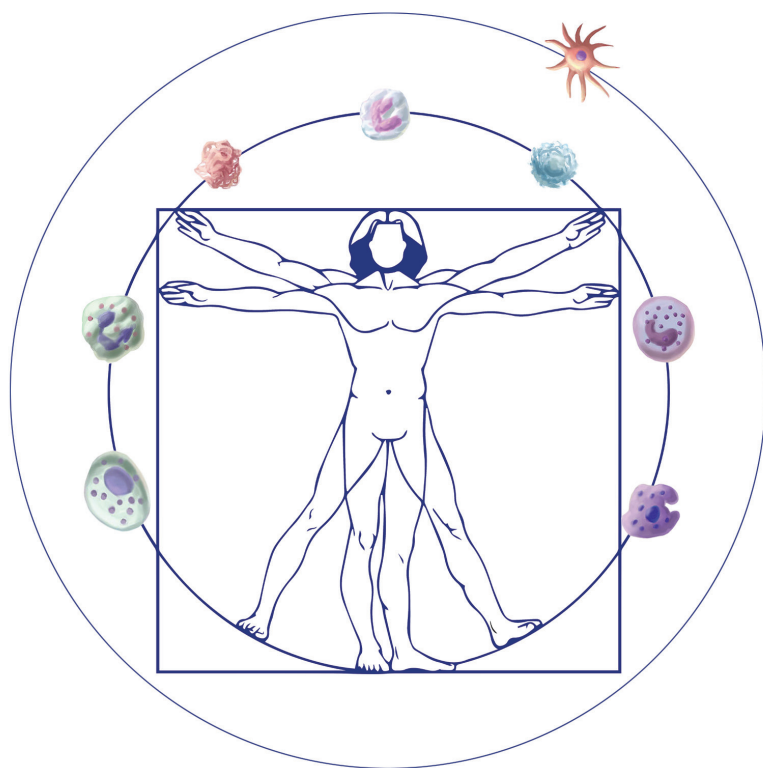


СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ
Одбор за имунологију и алергологију САНУ
Друштво имунолога Србије

Научни скуп
Светски дан имунологије 2021



29. април 2021. године, Свечана сала САНУ
Кнеза Михаила 35, Београд

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

Академик Миодраг Чолић,
председник Одбора за имунологију и алергологију ОМН САНУ

Дописни члан Бела Балинт,
заменик председника Одбора за имунологију и алергологију ОМН САНУ

Нада Пејновић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, ИБИСС,
Универзитет у Београду

Ђорђе Миљковић,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, ИБИСС,
Универзитет у Београду

Вера Правица,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Алиса Груден-Мовсесијан,
Институт за примену нуклеарне енергије, ИНЕП, Универзитета у
Београду

Немања Јовичић,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Предавања поводом Светског дана имунологије 2021.

9:30-9:45 Поздравна реч академика Миодрага Чолића и др Наде Пејновић, председавајућих скупа

9:45-10:45 ИМУНОМОДУЛАЦИЈА

Радно председништво

Славко Мојсиловић, Нађаша Илић

9:45-10:00 УТИЦАЈ ВОДЕНОГ ЕКСТРАКТА ПЛОДА АРОНИЈЕ НА ИМУНСКИ СИСТЕМ У МИШЛИМ МОДЕЛИМА ИНФЕКЦИЈЕ И ТУМОРА

Драгица Гајић, Тамара Саксига, Иван Којривица, Милица Вујичић, Каћарина Шавикин, Лидија Шенеровић, Сања Деслошковић, Нада Пејновић и Ивана Стојановић

10:00-10:15 БИОЛОШКА АКТИВНОСТ И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА ЕКСТРАКТА МАХОВИНЕ *Hedwigia ciliata* (Hedw.) P. Beauv.

Марија Мандић, Мариана Оалђе, Тања Лунић, Анеша Сабовљевић, Марко Сабовљевић, Урош Гашић, Соња Дулешић-Лаушевић, Бојан Божић, Биљана Божић Недељковић

10:15-10:30 КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИМУНОМОДУЛАТОРНИ ПОТЕНЦИЈАЛ ЕКСТРАКТА МАХОВИНЕ *Нурпум супреси-форме* Hedw.

Тања Лунић, Мариана Оалђе, Марија Мандић, Анеша Сабовљевић, Марко Сабовљевић, Урош Гашић, Соња Дулешић-Лаушевић, Бојан Божић, Биљана Божић Недељковић

10:30-10:45 УТИЦАЈ КОМПЛЕКСА БЕ ВИТАМИНА НА ПРОЦЕС НЕУРОИНФЛАМАЦИЈЕ И РЕГЕНЕРАЦИЈЕ ПЕРИФЕРНОГ НЕРВА ПАЦОВА НАКОН ПОВРЕДЕ

Адил Ехмедах, Предраг Недељковић, Јелена Реџац, Биљана Драшковић-Павловић, Драјана Вучевић, Сања Пековић, Биљана Божић Недељковић

10:45-11:00 ПАУЗА

11:00-12:05 АУТОИМУНСКЕ И ИНФЛАМАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Радно председништво

Тамара Саксига, Сшанислава Сшанојевић

11:00-11:25 КАКАВ ЈЕ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРИСУСТВА
АНТИНЕУТРОФИЛНИХ ЦИТОПЛАЗМАТСКИХ АНТИТЕЛА
СПЕЦИФИЧНИХ ЗА ЛАКТОФЕРИН КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
СИСТЕМСКИМ ЕРИТЕМСКИМ ЛУПУСОМ?

*Бранка Боначи-Николић, Мирјана Гајић-Вељић, Бранислав
Лекић, Јован Лалошевић, Биљана Сшожимировић, Милош
Николић*

11:25-11:40 ПУЛМОНАРНА ИМУНОТОКСИЧНОСТ КАДМИЈУМА
НАКОН ПРОДУЖЕНЕ ОРАЛНЕ ПРИМЕНЕ-ИМПЛИКАЦИЈЕ
ЗА ИНФЛАМАТОРНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

*Јелена Кулаш, Марина Нинков, Дина Туцовић, Александра
Пойов Александров, Мирела Укрыйина, Маја Чакић
Милошевић, Јелена Мушић, Милена Кашарановски, Ивана
Мирков*

11:40: 12:05 БЛОКАДА В-АДРЕНЕРГИЧКИХ РЕЦЕПТОРА ПОЈАЧАВА
ИМУНОРЕГУЛАТОРНА/ИМУНОПРОТЕКТИВНА
СВОЈСТВА МИКРОГЛИЈЕ: ИСПИТИВАЊЕ НА
МОДЕЛУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ
ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА

*Ивана Пријић, Иван Пилиповић, Зорица Сшожјић-Вуканић,
Гордана Лейосавић*

12:05-13:00 ПАУЗА

13:00-13:45 ВАКЦИНЕ И ИМУНОЛОГИЈА ИНФЕКЦИЈЕ

Радно председништво

Милош Марковић, Владимир Јуришић

13:00-13:15 АТМОСФЕРСКА ПЛАЗМА ПОТЕНЦИРА ИМУНОГЕНОСТ ТУМОРСКИХ ЛИЗАТА У ТУМОРСКИМ ВАКЦИНАМА НА БАЗИ ДЕНДРИТСКИХ ЋЕЛИЈА

*Сергеј Томић, Анђелија Пећковић, Невена Пуач, Никола
Шкоро, Марина Бекић, Зоран Пећковић, Драгана Вучевић,
Миодраг Чолић*

13:15-13:30 СОЈНО-СПЕЦИФИЧНЕ ПРОМЕНЕ У ОДНОСУ ТФХ/ ТФР СПЛЕНОЦИТА ТОКОМ СТАРЕЊА КОРЕЛИРАЈУ С ПРОМЕНАМА У ХУМОРАЛНОМ ИМУНСКОМ ОДГОВОРУ НА ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГРИПА КОД МИША

*Раиса Пећковић, Биљана Буфан, Невена Арсеновић-Ранин,
Ирена Живковић, Вера Стојиљковић, Гордана Лейосавић*

13:30-13:45 SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈА ИЗАЗИВА ФЕНОТИПСКЕ И ФУНКЦИОНАЛНЕ ПРОМЕНЕ ЋЕЛИЈА УРОЂЕНЕ ИМУНОСТИ И ИНДУКУЈЕ М1/М2 ФЕНОТИП ЦИРКУЛИШУЋИХ МОНОЦИТА

*Сања Машић, Сузана Појковић, Предраг Ђурђевић, Данијела
Тодоровић, Наташа Ђорђевић, Жељко Мијаиловић, Предраг
Саздановић, Драган Миловановић, Марина Пећковић,
Владимир Вукићевић, Дејан Баскић*

13:45-14:00 ЗАВРШНЕ РЕЧИ

УТИЦАЈ ВОДЕНОГ ЕКСТРАКТА ПЛОДА АРОНИЈЕ НА ИМУНСКИ СИСТЕМ У МИШЈИМ МОДЕЛИМА ИНФЕКЦИЈЕ И ТУМОРА

Драгица Гајић¹, Тамара Саксида¹, Иван Копривица¹,
Милица Вујичић¹, Катарина Шавикин², Лидија Шенеровић³,
Сања Деспотовић⁴, Нада Пејновић¹ и Ивана Стојановић¹

¹ Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Београд

² Институт за проучавање лековитог биља „др Јосиф Панчић“, Београд

³ Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, Београд ⁴ Институт за хистологију и ембриологију „Александар Ђ. Костић“, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд

Аронија (*lat. Aronia melanocarpa*), воће карактеристично по тамним бобицама опорог укуса, садржи мноштво фенолних једињења заслужних за антиоксидативна својства ове биљне врсте. Водени екстракт плода ароније (ВЕПА) у овом истраживању показао је проинфламацијско дејство: *in vitro* је повећао фагоцитну способност макрофага и стимулисао продукцију азот монооксида, као и диференцијацију проинфламацијских Т лимфоцита, а *in vivo* након оралне примене је повећао заступљеност ефекторских Т лимфоцита у Пејеровим плочама, као и продукцију IFN- γ на системском нивоу. Да би се додатно испитао проинфламацијски потенцијал ВЕПА, коришћени су експериментални мишји модели инфекције бактеријом *Listeria monocytogenes* и меланома. Показано је да претретман ВЕПА не само умањује губитак телесне масе и помаже ерадикацију инфекције, већ и у Пејеровим плочама и слезини доводи до повећане заступљености CD8⁺ Т лимфоцита и CD11b⁺ макрофага, који се одликују већом фагоцитном способношћу. У моделу меланома на мишевима, након седмодневног претретмана ВЕПА индукован је меланом поткожним давањем 2.5×10^5 B16 ћелија и орални третман ВЕПА је настављен до краја експеримента. Осим што је успорио развој тумора и његову запремину, претретман је повећао инфилтрацију имунских ћелија у тумор, као и заступљеност IFN- γ ⁺ ћелија унутар NK⁺, CD4⁺ и CD8⁺ ћелија, док је заступљеност супресорских ћелија смањена. Ови резултати указују на потенцијал примене ароније у превенцији стања и болести у којима је неопходна стимулација проинфламацијског имунског одговора.

БИОЛОШКА АКТИВНОСТ И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА ЕКСТРАКТА МАХОВИНЕ *Hedwigia ciliata* (Hedw.) P. Beauv.

Марија Мандић¹, Мариана Оалђе², Тања Лунић¹, Анета Сабовљевић²,
Марко Сабовљевић², Урош Гашић³, Соња Дулетић-Лаушевић²,
Бојан Божић¹, Биљана Божић Недељковић¹

¹Институт за физиологију и биохемију „Иван Таја“, Биолошки факултет,
Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија ²Институт за ботанику
и Ботаничка башта „Јевремовац“, Биолошки факултет, Универзитет у
Београду, 11000 Београд, Србија ³Институт за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија

Биоактивна једињења из природних извора су од велике важности због њихове велике хемијске структурне разноликости и потенцијалне фармаколошке активности. У овој студији, испитан је хемијски састав различитих екстракта маховине *Hedwigia ciliata* (Hedw.) P. Beauv. (пролећни аспект, Вршачке планине), као и њихов антиоксидативни, антинеурогенеративни/анти-неуроинфламаторни, антидијабетички и антипролиферативни потенцијал. Екстракти су припремљени употребом Soxhlet екстрактора користећи раствараче различите поларности. Хемијска карактеризација екстракта потврдила је присуство фенола и флавоноидних једињења, заједно са тритерпеноидима као фармаколошки значајним секундарним метаболитима. Показан је антиоксидативни потенцијал свих екстракта коришћењем β -каротен теста. Показана је биокompatibilност испитиваних екстракта маховине на ћелијској линији нормалних хуманих фибробласта, MRC-5. Испитивани екстракти су показали значајну антипролиферативну активност према MDA-MB-231 туморској ћелијској линији карцинома дојке (~ 50%). Griess-овим тестом је потврђена и анти-неуроинфламаторна активност према LPS-стимулисаним BV2 ћелијама. Овај анти-неуроинфламаторни ефекат је у складу са испољеним антинеурогенеративним потенцијалом, мереним инхибицијом ацетилхолинестеразе (са највећом стопом инхибиције од 60% за етил-ацетатни екстракт) и тирозиназе (са највећом стопом инхибиције од 70% за етанолни екстракт). Поред тога, екстракти су показали значајан антидијабетички ефекат процењен инхибицијом α -глукозидазе (са највишом стопом инхибиције од 80% за етил-ацетатни екстракт). Добијени резултати указују на значајан имуномодулаторни потенцијал екстракта у *in vitro* условима, указујући на потребу за новим истраживањима маховина као нових изузетно значајних извора биолошки активних једињења.

КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ИМУНОМОДУЛАТОРНИ ПОТЕНЦИЈАЛ ЕКСТРАКТА МАХОВИНЕ *Hypnum cupressiforme* Hedw.

Тања Лунић¹, Мариана Оалђе², Марија Мандић¹, Анета Сабовљевић²,
Марко Сабовљевић², Урош Гашић³, Соња Дулетић-Лаушевић²,
Бојан Божић¹, Биљана Божић Недељковић¹

¹Институт за физиологију и биохемију „Иван Ђаја“, Биолошки факултет,
Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија ²Институт за ботанику
и Ботаничка башта „Јевремовац“, Биолошки факултет, Универзитет у
Београду, 11000 Београд, Србија ³Институт за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија

У последње време све је веће интересовање за испитивање имуномоду-
латорног потенцијала маховина, будући да је у њиховим екстрактима
пронађен велики број биолошки активних једињења. У овом раду испи-
тан је хемијски састав и имуномодулаторни потенцијал (антиоксидатив-
на, антидијабетична, анти-неуроинфламаторна/антинеуродегенератив-
на и антитуморска активност) различитих екстраката маховине *Hypnum*
cupressiforme Hedw. (пролећни аспект, Вршачке планине). Екстракција
је рађена у Soxhlet апаратури употребом различитих растварача (етанол,
смеша етанол:вода, етил-ацетат и вода). Хемијска карактеризација до-
бијених екстраката извршена је применом спектрофотометријских тестов-
ва (укупан садржај фенола, фенолних киселина, флавоноида, флавонола,
тритерпеноида) и течне хроматографије-масене спектрометрије (LC-MS).
Анализирана је антиоксидативна активност екстраката, као и инхибитор-
не активности на ензиме α -глукозидазу, α -амилазу, ацетилхолинестеразу
и тирозиназу. Поред тога, испитани су антитуморски и анти-инфламатор-
ни потенцијал екстраката на следећим ћелијским линијама: BV2, HCT-
116 и MDA-MB-231. Хемијска анализа екстраката открила је присуство
флавоноида, фенолних киселина и тритерпеноида. Главна једињења која
су идентификована употребом LC-MS су кемпферол и пет фенолних ки-
селина: *p*-хидроксibenзоева, протокатехуична, *p*-кумарична, гална и
кафена киселина. Биохемијски тестови су показали задовољавајућу инхи-
бицију ензима α -глукозидазе, тирозиназе и ацетилхолинестеразе. Такође,
екстракти су испољили добру биокompatibilност. Запажена је значајна
антипролиферативна активност (~50% инхибиције пролиферације) према
MDA-MB-231 туморским ћелијама заједно са обећавајућим анти-неуро-
инфламаторним ефектом према LPS-стимулисаним BV2 ћелијама. До-
бијени резултати говоре у прилог томе да је маховина *H. cupressiforme*
значајан природни извор биолошки активних једињења и добар кандидат
за даља истраживања у циљу проналаaska нових, ефикаснијих и мање ток-
сичних терапеутика.

УТИЦАЈ КОМПЛЕКСА БЕ ВИТАМИНА НА ПРОЦЕС НЕУРОИНФЛАМАЦИЈЕ И РЕГЕНЕРАЦИЈЕ ПЕРИФЕРНОГ НЕРВА ПАЦОВА НАКОН ПОВРЕДЕ

Адил Ехмедах¹, Предраг Недељковић², Јелена Репач¹,
Биљана Драшковић-Павловић³, Драгана Вучевић³,
Сања Пековић⁴, Биљана Божић Недељковић¹

¹Институт за физиологију и биохемију „Иван Ђаја“, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија ²Институт за ортопедско-хируршке болести “Бањица”, 11000 Београд, Србија ³Институт за медицинска истраживања, Војномедицинска академија, 11000 Београд, Србија ⁴Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, 11000 Београд, Србија

Повреда периферног нерва (ПНИ) покреће низ ћелијских и молекулских сигнала неопходних за регенерацију аксона и реинервацију циљних ткива, при чему инфламација има кључну улогу у њиховој оркестрацији. Активација макрофага лежи у основи патогенезе ПНИ и карактерише се морфолошком и фенотипском трансформацијом М1 у М2 тип макрофага. Шванове ћелије (ШЋ), заједно са макрофагима који инфилтрирају оштећено ткиво, сматрају се кључним за регенерацију нерва. Циљ истраживања је да се испита ефекат комплекса витамина Бе на ПНИ-индуковану неуроинфламацију. За имунофлуоресцентну анализу коришћени су феморални нерви оперисаних и оперисаних и витамина Бе третираних животиња. Третман комплексом витамина Бе смањује експресију проинфламаторних, а повећава експресију анти-инфламаторних цитокина у макрофагима и ШЋ, доприносећи резолуцији неуроинфламације. Анализом временски зависних промена у интеракцији макрофага и ШЋ након ПНИ откривена је повезаност само макрофага М2 морфологије и немијелинизујућих ШЋ, као и макрофага М2 морфологије и ШЋ које уклањају мијелин. Ефекат комплекса витамина Бе на оба типа ћелија је праћен повећањем интеракције макрофага и ШЋ, што је у корелацији са регенерацијом повређеног нерва. Такође, у оперисаним и оперисаним-третираним животињама нису откривене интеракције зрелих, мијелинизујућих ШЋ и макрофага М2 или М1 типа. Након 14 дана од повреде уочене су интеракције М2 макрофага и ШЋ и формирање Büngner-ових трака у којима је уочено значајно присуство интерлеукина-10. Приказани подаци указују да ПНИ модулира интеракције макрофага и ШЋ на временски зависан начин. Третман Бе витаминима убрзава прелазак из немијелинизујућих у мијелинизујуће ШЋ, регулишући на тај начин њихово сазревање, промовишући поларизацију М1 у М2 макрофаге и последично мењајући њихове интеракције, што подстиче регенерацију повређеног нерва.

КАКАВ ЈЕ КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ПРИСУСТВА АНТИНЕУТРОФИЛНИХ ЦИТОПЛАЗМАТСКИХ АНТИТЕЛА СПЕЦИФИЧНИХ ЗА ЛАКТОФЕРИН КОД ПАЦИЈЕНАТА СА СИСТЕМСКИМ ЕРИТЕМСКИМ ЛУПУСОМ?

Бранка Боначи-Николић^{1,4}, Мирјана Гајић-Вељић^{2,4},

Бранислав Лекић^{2,4}, Јован Лалошевић^{2,4},

Биљана Стојимировић^{3,4}, Милош Николић^{2,4}

¹ Клиника за алергологију и клиничку имунологију, Клинички Центар Србије ² Клиника за дерматовенерологију, Клинички Центар Србије

³ Клиника за нефрологију, Клинички Центар Србије ⁴ Универзитет у Београду, Медицински факултет

Испитати значај специфичности, нивоа и авидитета антинеутрофилних цитоплазматских антитела (АНЦА) у системском еритемском лупусу (СЛЕ). Ниво и авидитет (ЕЛИСА) мијелопероксидазе (МПО-), протеиназе 3 (ПР3), лактоферина (ЛФ), катепсина Г, еластазе (ЕЛ) и бактерицидног протеина који повећава пропустљивост (БПИ)-АНЦА испитани су код 142 пацијента. Активност СЛЕ је мерена помоћу СЛЕДАИ-2К. 25/40 АНЦА позитивних пацијената праћено је 12 ± 2 месеца. 40/142 (28,2%) СЛЕ пацијената су били АНЦА позитивни: ЛФ-(21/40), МПО-(19/40), ЕЛ-(6/40), ПР3-(3/40) и БПИ-АНЦА- (1/40). Само је присуство ЛФ-АНЦА било удружено са бубрежним манифестацијама (БМ) ($p < 0,05$), ЛФ-АНЦА позитивни пацијенти имали су већи СЛЕДАИ-2К ($p < 0,05$), имали су чешће анти-дсДНА антитела ($p < 0,05$), снижене нивое Ц3 ($p < 0,001$) и Ц4 компоненте комплемента ($p < 0,05$) од ЛФ-АНЦА негативних пацијената. Ниво ЛФ-АНЦА био је у позитивној корелацији са СЛЕДАИ-2К, анти-дсДНА, анти-Ц1к антителима ($p < 0,01$), а у негативној корелацији са Ц3 и Ц4 ($p < 0,05$). Авидитет ЛФ-АНЦА био је већи од авидитета МПО-, ЕЛ-, ПР3- и БПИ-АНЦА ($p < 0,01$). БМ биле су повезане са вишим нивоом ($p < 0,01$) и већим авидитетом ЛФ-АНЦА ($p < 0,05$). Рок криве за разликовање пацијената са и без БМ, имале су површине испод криве 0,988 (95% КИ: 0,949-1,00) за ниво ЛФ-АНЦА и 0,813 (95% КИ: 0,607-1,00) за авидитет ЛФ-АНЦА. Након праћења, број ЛФ-АНЦА позитивних пацијената се значајно смањio ($p < 0,01$). За разлику од других АНЦА, само ниво ЛФ-АНЦА корелира са активношћу и стандардним серолошким СЛЕ маркерима. Ниво и авидитет ЛФ-АНЦА могу бити биомаркери БМ код СЛЕ. Одређивање нивоа и авидитета ЛФ-АНЦА је корисно у рутинском праћењу пацијената са СЛЕ.

ПУЛМОНАРНА ИМУНОТОКСИЧНОСТ КАДМИЈУМА НАКОН ПРОДУЖЕНЕ ОРАЛНЕ ПРИМЕНЕ-ИМПЛИКАЦИЈЕ ЗА ИНФЛАМАТОРНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

Јелена Кулаш¹, Марина Нинков¹, Дина Туцовић¹,
Александра Попов Александров¹, Мирела Укропина², Маја Чакић
Милошевић², Јелена Мутић³, Милена Катарановски¹, Ивана Мирков¹

¹Група за имунотоксикологију, Одељење за екологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Булевар деспота Стефана 142, 11000 Београд, Србија ²Институт за зоологију, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Студентски трг 16, 11000 Београд, Србија ³Иновациони центар хемијског факултета, Универзитет у Београду, Студентски трг 12-16, 11000 Београд, Србија

Кадмијум (Cd), један од најтоксичнијих тешких метала, је загађивач животне средине којем је општа популација изложена путем контаминираних хране и воде. Иако постоје истраживања у којима су показани повећани нивои Cd у плућима након његовог оралног уноса, мало је података о имунском одговору у плућима. Коришћењем пацовског модела 30-дневног уноса Cd у води за пиће (5 и 50 mg/l) испитани су основни аспекти запаљенске активности у плућима (антиоксидативна ензимска одбрана (супероксид-дисмутаза и каталаза), инфилтрација ћелија и цитокински одговор (интерлеукин (IL)-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, INF- γ и TNF). Орално унет Cd проузроковао је оштећење ткива и изазвао запаљенску реакцију у плућима која се карактерише инфилтрацијом леукоцита (израженије код више дозе), дозно-зависним повећањем IL-1 β у хомогенатима плућа, повећањем нивоа TNF-а (обе дозе Cd) и стимулацијом IL-6 при нижој дози, али инхибицијом привишој. Иако је запаљенски одговор забележен у ткиву плућа, Cd је имао диференцијални ефекат на активност леукоцита плућа: непромењена производња реактивних врста кисеоника и азота, инхибирана продукција (али повећана експресија) IL-1 β и инхибиција TNF (на генском и протеинском нивоу) и стимулација унутарћелијске мијелопероксидазе и производње IFN- γ . Неслагање између експресије (повећање) и продукције (смањење) IL-1 β је последица смањене експресије NLRP3 (могуће као последица активације арил-угљоводоничног рецептора/AhR под дејством Cd). У овако измењеној средини плућа, успорен је раст гљиве *Aspergillus fumigatus*, али уз повећање лезија плућног ткива. Потенцијал Cd, који је у организам доспео оралним путем, да испољава проинфламаторне и супресивне ефекте на пулмонарну имунску реактивност приказује сложено имуномодулаторно деловање овог метала и указује на потенцијал за промену подложности организма на плућне запаљенске болести.

БЛОКАДА β -АДРЕНЕРГИЧКИХ РЕЦЕПТОРА ПОЈАЧАВА ИМУНОРЕГУЛАТОРНА/ИМУНОПРОТЕКТИВНА СВОЈСТВА МИКРОГЛИЈЕ: ИСПИТИВАЊЕ НА МОДЕЛУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА

Ивана Пријић¹, Иван Пилиповић¹, Зорица Стојић-Вуканић²,
Гордана Лепосавић³

¹ Центар за имунолошка истраживања „Бранислав Јанковић“, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Војводе Степе 458, 11221 Београд, Србија ² Катедра за микробиологију и имунологију, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет, Војводе Степе 450, 11221 Београд, Србија ³ Катедра за патобиологију, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет, Војводе Степе 450, 11221 Београд, Србија

Претпоставља се да дисфункција симпатичког нервног система доприноси развоју мултипле склерозе и експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ). Имајући у виду важност микроглије за развој/резолуцију неуроинфламације, испитиван је имуномодулаторни потенцијал главног симпатичког медијатора норадреналина коришћењем пацовског модела ЕАЕ-а. Резултати су показали да третман пропранололом, неселективним блокатором β -адренергичких рецептора, у ефекторској фази ЕАЕ-а смањује тежину болести. Ово је корелирало са повећаном заступљеношћу микроглије која експримира CX3CR1, кључан молекул за њену имуномодулаторну/неуропротективну активност, и њеном појачаном експресијом Nrf2 гена, као и гена за хем оксигеназу-1, која се сматра ефекторским молекулом анти-инфламаторног CX3CR1/Nrf2 сигналног пута. Истраживања *in vitro* показала су да активација β -адренергичких рецептора доводи до нисходне регулације експресије Nrf2 и путем независним од CX3CR1. Сходно претходним резултатима, пропранолол је повећао фагоцитну способност микроглије, што је корелирало са повећањем површинске експресије анти-инфламаторних маркера CD163 и CD83. Повећање експресије хем оксигеназе-1 праћено је порастом заступљености микроглије која синтетише IL-10, а смањењем удела оне која експримира проинфламаторне цитокине IL-1 β и IL-23. Пропранолол је смањιο и експресију MCP-1/CCL2 у кичменој мождини. Консекутивно, инфилтрација кичмене мождине мијелоидним ћелијама и CD4+ Т-ћелијама била је смањена код пацова третираних пропранололом. У складу са свим претходним, пропранолол је лимитирао и реактивацију/пролиферацију CD4+ Т-лимфоцита и њихову диференцијацију у изузетно патогене IL-17+IFN- γ +GM-CSF+ ћелије. Студија указује да норадреналин, делујући посредством β -адренергичких рецептора, постиче неуроинфламацију у ЕАЕ-у тако што модулише експресију Nrf2 у ћелијама микроглије. Такође, она представља могућу полазну основу за будућа транслациона фармаколошка истраживања у циљу дизајнирања нових приступа у лечењу мултипле склерозе.

АТМОСФЕРСКА ПЛАЗМА ПОТЕНЦИРА ИМУНОГЕНОСТ ТУМОРСКИХ ЛИЗАТА У ТУМОРСКИМ ВАКЦИНАМА НА БАЗИ ДЕНДРИТСКИХ ЋЕЛИЈА

Сергеј Томић¹, Анђелија Петровић², Невена Пуач², Никола Шкоро²,
Марина Бекић¹, Зоран Петровић^{3,4}, Драгана Вучевић¹, Миодраг Чолић^{1,3,5}

1 Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду,
Београд, Србија 2 Институт за физику, Универзитет у Београду, Београд,
Србија 3 Српска академија наука и уметности, Београд, Србија
4 School of Engineering, Ulster University, Jordanstown, Co. Antrim, NI,
Енглеска 5 Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источној Сарајеву,
Фоча, Босна и Херцеговина

Туморске вакцине на бази дендритских ћелија (DC) су веома атрактивне за примену у имунотерапији тумора. Лизати аутологих тумора су најчешће коришћени у клиничкој пракси као извори туморских антигена за DC вакцину. Међутим, имуногеност стандардних туморских лизата који се добијају замрзавањем-одмрзавањем ћелија је често врло слаба, што може смањити ефикасност DC вакцине. Овде је по први пут показано да се применом медијума третираног атмосферском плазмом (енгл. Plasma Activated Medium, PAM) може превазићи проблем слабе имуногености туморских лизата. Наиме, показано је да је PAM веома токсичан за туморске ћелијске линије (Hep2 и A375), али не и за L929 ћелије или за хумане мононуклеарне ћелија периферне крви. Третман туморских ћелија PAM-ом је био праћен повећањем ROS, мембранске експресије *heat-shock* протеина, секреције IL-1 β , аутофагије, апоптозе и некрозе туморских ћелија, као маркера имуногене ћелијске смрти. Лизати туморских ћелија третираних PAM-ом су стимулисали већу експресију CD86, CD83, CD40 и продукцију IL-12 од стране зрелих DC, и инхибирали експресију PDL1 и ILT-4, у односу на DC третираних стандардним лизатима. Осим тога, DC третиране PAM-лизатима су имале бољи ало- и ауто-стимулаторни капацитет, индуковале су више IFN- γ + гранзим A+ CD8+ Т ћелија, IL-17A-продукујућих Т ћелија, и већу цитотоксичност Т ћелија према туморским ћелијама. DC третиране стандардним туморским лизатима су индуковале више Th2 ћелија и регулаторних CD4 и CD8 Т лимфоцита у односу на нетретиране зреле DC, док овај непожељни феномен није запажен након третмана DC PAM-лизатима. Ови резултати показују да туморски лизати припремљени помоћу PAM-а могу значајно побољшати ефикасност DC вакцина за имунотерапију тумора у клиничкој пракси.

Резултати прихваћени за објављивање у часопису Cancers 2021

СОЈНО-СПЕЦИФИЧНЕ ПРОМЕНЕ У ОДНОСУ Тфх/ Тфр СПЛЕНОЦИТАТОКОМ СТАРЕЊА КОРЕЛИРАЈУ С ПРОМЕНАМА У ХУМОРАЛНОМ ИМУНСКОМ ОДГОВОРУ НА ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГРИПА КОД МИША

Раиса Петровић^а, Биљана Буфан^б, Невена Арсеновић-Ранин^б,
Ирена Живковић^а, Вера Стоиљковић^а, Гордана Лепосавић^а

^а Центар за имунолошка истраживања „Бранислав Јанковић“, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, 458 Војводе Степе, 11221 Београд, Србија ^б Катедра за микробиологију и имунологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Војводе Степе 450, 11221 Београд, Србија

^а Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, 458 Војводе Степе, 11221 Београд, Србија ^а Катедра за патобиологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, 450 Војводе Степе, 11221 Београд, Србија

Ефикасност сезонске тровалентне сплит-инактивисане вакцине (ТИВ) битно се смањује код старих. Постоје и индивидуалне разлике у титру антитела важних за одговор на ове вакцине, што указује на значај генетике реципијента за њену ефикасност. Фоликулске регулаторне Т (Тфр)-ћелије, делујући не само директно на Б-ћелије, већ и индиректно, делујући на фоликулске помоћничке Т (Тфх)-ћелије, имају важну улогу у профилисању квантитативних и квалитативних карактеристика хуморалног имунског одговора. Имајући све ово виду, испитиван је серумски титар ИгГ антителаспецифичних за вакциналне антигене и одговор Т-спленоцита и Б-спленоцита герминативног центра (ГЦ) код младих и старих БАЛБ/ц и Ц57БЛ/6мишева на ТИВ. Титар ових антителасе смањивао старењем на сојно-специфичан начин, тако да сојне разлике детектоване код младих (већи ИгГ титар код БАЛБ/ц) нису нађене код старих мишева. Ове узрасно-зависне, сојно-специфичне промене у ИгГ одговору су корелирале са бројем Б-спленоцита у ГЦ, а њихов број са смањењем пролиферације Б-и ЦД4+ Т-спленоцита у одговору на рестимулацију ТИВ-ому култури. Осим тога, оне су корелирале са померањем односа Тфр/Тфр и Тфр/ГЦ Бспленоцита на страну Тфр-спленоцита (рефлектујући превасходно смањење броја Тфх- и ГЦ Б-спленоцита). Конзистентно, уочено је узрасно-зависно сојно-специфично смањење учесталости ЦД4+ Т-спленоцита који синтетишу ИЛ-21 (кључни регулатор активности Тфр- и Б-ћелија). Такође, старењем се мењао профил подкласа релевантних ИгГ антитела, тако да је код старих женкиоба соја дошло до померања ИгГ2а(ц)/ИгГ1 одговора ка мање ефикасном у протекцији ИгГ1 одговору (зависан од ИЛ-4) у поређењу са мужјацима. Ови налази би могли да допринесу научној основи за промишљање нових стратегија за повећање ефикасности ТИВ у популацији старих.

SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЈА ИЗАЗИВА ФЕНОТИПСКЕ И ФУНКЦИОНАЛНЕ ПРОМЕНЕ ЋЕЛИЈА УРОЂЕНЕ ИМУНОСТИ И ИНДУКУЈЕ M1/M2 ФЕНОТИП ЦИРКУЛИШУЋИХ МОНОЦИТА

Сања Матић¹, Сузана Поповић², Предраг Ђурђевић^{3,4},
Данијела Тодоровић⁵, Наташа Ђорђевић⁶, Жељко Мијаиловић^{7,8},
Предраг Саздановић^{9,10}, Драган Миловановић^{6,11}, Марина Петровић^{3,12},
Владимир Вукићевић¹³, Дејан Баскић^{2,14}

¹ Катедра за фармацију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ² Центар за молекуларну медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ³ Катедра за интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет Крагујевац, Крагујевац, Србија ⁴ Клиника за хематологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ⁵ Катедра за генетику, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ⁶ Катедра за фармакологију и токсикологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ⁷ Катедра за инфективне болести, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ⁸ Клиника за инфективне болести, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ⁹ Катедра за анатомију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија ¹⁰ Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ¹¹ Служба за клиничку фармакологију, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ¹² Клиника за пулмологија, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ¹³ Корона Центер, Клинички центар Крагујевац, Крагујевац, Србија ¹⁴ Институт за јавно здравље, Крагујевац, Крагујевац, Србија

Након више од годину дана од проглашења глобалне пандемије, тешки акутни респираторни синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) инфицира милионе људи широм света, изазивајући болест COVID-19. Озбиљност симптома варира од благих до критично тешких са високим потенцијалом за смртни исход. Циљ ове студије је био да се фенотипске и функционалне карактеристике ћелија урођеног имунског одговора повежу са тежином SARS-CoV-2 инфекције. Десет COVID-19 пацијената са благим до умереним симптомима, десет пацијената са тешким до критично тешким симптомима и пет здравих испитаника регрутовани су у Клиничком центру Крагујевац током априла 2020. године. Фенотипске и функционалне промене мононуклеарних леукоцита периферне крви испитиване су проточном цитометријом. Резултати студије су показали да је укупан број дендритских

и NK ћелија био изразито нижи код пацијента са тешком клиничком сликом у односу на здраве испитанике. Такође, смањен је и број активираних дендритских и NK ћелија, а експресија HLA-DR на моноцитима је била значајно нижа. Код ових пацијената однос појединих субпопулација моноцита је био поремећен, односно забележен је пораст броја класичних моноцита и следствено смањење броја интермедијерних и не-класичних моноцита. У субпопулацији интермедијерних и не-класичних моноцита потврђено је присуство ћелија које ко-експримирају маркере M1 и M2 фенотипа. Код пацијента са лакшим облицима болести урођени имунски одговор је био функционалан, на шта указује пораст броја мијелоидних и активираних дендритских ћелија, очуван број активираних NK ћелија и ниска експресија M2 маркера у популацији моноцита. Наши резултати указују на нарушену одбрану домаћина код пацијената са тешким обликом болести, али ефикаснији одговор неспецифичне имуности код пацијената са благим до умереним симптомима.

