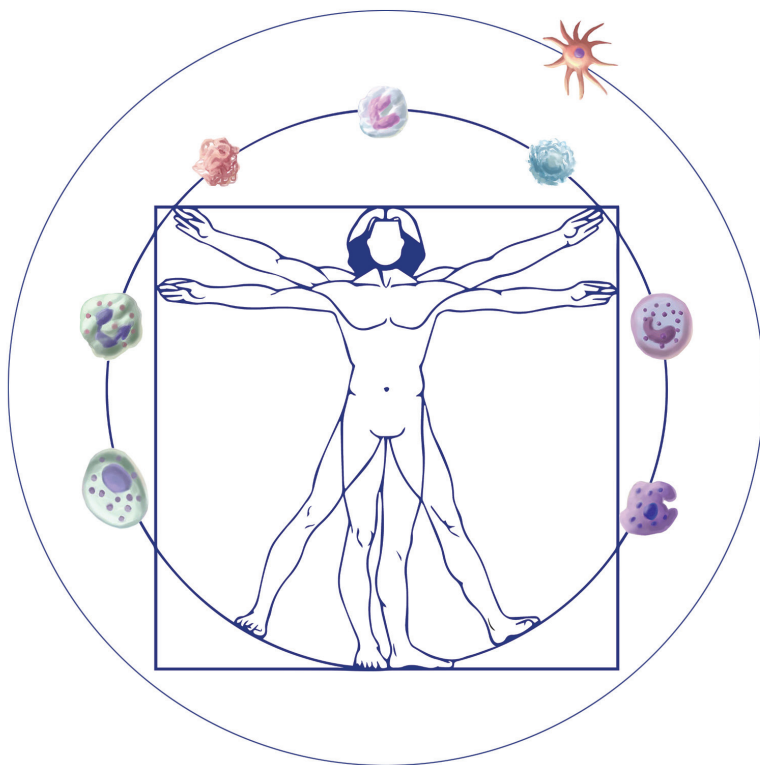


СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ
Одељење медицинских наука САНУ
Одбор за имунологију и алергологију
и
Друштво имунолога Србије

Научни скуп
СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ 2023



27. април 2023. године
Свечана сала САНУ, Кнеза Михаила 35 /II, Београд

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

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

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

Вера Правица,
Медицински факултет Универзитета у Београду

Немања Јовичић,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Тамара Саксида,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
ИБИСС, Универзитет у Београду

Славко Мојсиловић
Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

Сергеј Томић,
Институт за примену нуклеарне енергије, ИНЕП,
Универзитета у Београду

Предавања поводом Светског дана имунологије 2023.

9:00–9:15 **Уводне речи САНУ и ДИС:**
Академик Миодраг Чолић, Вера Правица
Поздравна реч председника САНУ,
академика Зорана Кнежевића

Председавајући:
Владимир Трајковић, Ивана Стојановић

9:15–9:35 **Владимир Трајковић**
УЛОГА АУТОФАГНОГ РЕЦЕПТОРА p62 У
ИНФЛАМАТОРНОМ ОДГОВОРУ У COVID-19

9:35–9:50 **Маријана Милановић**
ЕГЗОГЕНИ АЛФА-КЕТОГЛУТАРАТ ИНХИБИРА
ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈУ И САЗРЕВАЊЕ ХУМАНИХ
ДЕНДРИТСКИХ ЋЕЛИЈА СМАЊУЈУЋИ ЊИХОВ
КАПАЦИТЕТ ЗА ИНДУКЦИЈУ Th1 ИМУНСКОГ ОДГОВОРА
IN VITRO

9:50–10:05 **Душан Радојевић**
СУПРЕСОРСКЕ ЋЕЛИЈЕ МИЈЕЛОИДНОГ ПОРЕКЛА
ОДРЖАВАЈУ ФУНКЦИЈЕ ЦРЕВНЕ БАРИЈЕРЕ, СВОЈСТВА
МИКРОБИОТЕ ЦРЕВА И ПОТЕНЦИРАЈУ
ИМУНОРЕГУЛАТОРНЕ ПУТЕВЕ У МОДЕЛУ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ
ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА КОД ПАЦОВА

10:05–10:20 **Марина Бекић**
МОДУЛАТОРНИ КАПАЦИТЕТ МАСНИХ КИСЕЛИНА
КРАТКОГ ЛАНЦА У КУЛТУРИ ХУМАНИХ СУПРЕСОРСКИХ
ЋЕЛИЈА МИЈЕЛОИДНОГ ПОРЕКЛА

10:20–10:35 **Наталија Јонић**
НОВОСИНТЕТИСАНИ ФЛУОРЕСЦЕНТНИ АНР ЛИГАНД
ПОДСТИЧЕ ПОВЕЋАЊЕ УДЕЛА Т РЕГУЛАТОРНИХ
ЋЕЛИЈА И УБЛАЖАВА КЛИНИЧКУ СЛИКУ ДИЈАБЕТЕСА
ТИПА 1 КОД C57BL/6 МИШЕВА

10:35–11:00 Пауза

Председавајући:

Славко Мојсиловић, Биљана Божић Недељковић

- 11:00–11:15 Марија Ракић**
КОМПЛЕКС Б ВИТАМИНА СУПРИМИРА
НЕУРОИНФЛАМАЦИЈУ ПОСРЕДОВАНОУ ЋЕЛИЈАМА
МИКРОГЛИЈЕ И УБЛАЖАВА ТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ
АУТОИМУНСКОГ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА
- 11:15–11:30 Љиљана Сабљић**
УТИЦАЈ ПЛГА НАНОВЛАКАНА НА ИМУНСКИ ОДГОВОР
IN VIVO НАКОН ИМПЛАНТАЦИЈЕ У ПАЦОВЕ ДА СОЈА
- 11:30–11:45 Емилија Брдарић**
УЛОГА ЕРС-AN8 У ЗАШТИТИ ДА ПАЦОВА ИЗЛОЖЕНИХ
ОРАЛНОМ УНОСУ КАДМИЈУМА(II)
- 11:45–12:00 Ивана Окић Ђорђевић**
УТИЦАЈ ДОКСИЦИКЛИНА НА РЕГЕНЕРАТИВНИ
ПОТЕНЦИЈАЛ МЕЗЕНХИМСКИХ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА
ПЕРИОДОНЦИЈУМА
- 12:00–12:15 Јелена Репац**
ХУМАНИ ПАТОГЕНИ И КОМЕНСАЛИ КАО
ПОТЕНЦИЈАЛНИ ОКИДАЧИ РЕУМАТОИДНОГ
АРТРИТИСА – ИМУНОИНФОРМАТИЧКА АНАЛИЗА
Т-ЋЕЛИЈСКИХ ЕПИТОПА
- 12:15–13:15 Скупштина ДИС**
- 13:15–14:00 Пауза**

Председавајући:

Бранка Боначи Николић, Душан Попадић

14:00–14:20 Бранка Боначи Николић
ИДИОПАТСКИ И ЛЕКОМ ИНДУКОВАН СИСТЕМСКИ
ЛУПУС: РАЗЛИКЕ У СПЕЦИФИЧНОСТИ И АВИДИТЕТУ
АНТИНЕУТРОФИЛНИХ ЦИТОПЛАЗМАТСКИХ АНТИТЕЛА

14:20–14:35 Горан Марјановић
ОДЛИКЕ ЛИМФОМА КОД ОДРАСЛИХ
ПАЦИЈЕНАТА СА УОБИЧАЈЕНОМ ВАРИЈАБИЛНОМ
ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈОМ СА ПОДРУЧЈА
ЈУГОИСТОЧНЕ СРБИЈЕ

14:35–14:50 Марија Ђазић
СОЛУБИЛНИ РЕЦЕПТОР ЗА ИНТЕРЛЕУКИН-2 КАО
ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТАР КОД ДЕЦЕ ПРИ СУМЊИ
НА ХЕМОФАГОЦИТНУ ЛИМФОХИСТИОЦИТОЗУ

14:50–15:05 Никола Качаки
ПОЛИМОРФИЗАМ ХЛА КОД МАЛИГНИХ ХЕМОПАТИЈА
ЗА КОЈЕ ЈЕ ИНДИКОВАНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА
МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА ХЕМАТОПОЕЗЕ

14:05–15:20 Иво Божовић
ПОЛИМОРФИЗМИ ПОЈЕДИНАЧНИХ НУКЛЕОТИДА ГЕНА
ЗА ЦИТОКИНЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ХРОНИЧНОМ
ИНФЛАМАТОРНОМ ДЕМИЈЕЛИНИЗАЦИОНОМ
ПОЛИРАДИКУЛОНЕУРОПАТИЈОМ

15:20–15:30 Пауза

Председавајући:

Маријана Стојановић, Алиса Груден Мовсесијан

15:30–15:45 Рада Мишковић
АУТОИМУНИ И ИМУНОСЕРОЛОШКИ МАРКЕРИ
КОВИД-19 ПНЕУМОНИЈЕ: МОГУ ЛИ НАМ ПОМОЋИ У
ПРОЦЕНИ ТЕЖИНЕ БОЛЕСТИ

- 15:45–16:00** **Владимир Јуришић**
КОРЕЛАЦИЈА ПРО ИНФЛАМАТОРНИХ МЕДИЈАТОРА
КОД КОВИД-19 ИНФИЦИРАНИХ ПАЦИЈЕНАТА
- 16:00–16:15** **Рајна Минић**
АНТИМИКРОБНА АНТИТЕЛА У ФИЗИОЛОШКИМ И
ПАТОЛОШКИМ СТАЊИМА
- 16:15–16:30** **Софија Гламочлија**
ИНФЕКЦИЈА TRICHINELLA SPIRALIS НЕ СУПРИМИРА
ИМУНСКИ ОДГОВОР НА АНТИГЕНЕ SARS-COV-2
- 16:30** **Завршне речи**

Улога аутофагног рецептора р62 у инфламаторном одговору у COVID-19

Верица Пауновић, Љубица Вучићевић, Маја Мисиркић, Владимир Перовић, Биљана Ристић, Михајло Бошњак, Милош Мандић, Данијела Стевановић, Јован Лалoшевић, Милош Николић, Љубица Хархаји-Трајковић, Бранка Боначи-Николић, Владимир Трајковић

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Интеракција између аутофагије и инфламације у COVID-19 испитивана је комбиновањем *ex vivo* и *in vitro* приступа. Концентрација маркера аутофагије у крви 19 контролних субјеката и 26 COVID-19 пацијената на пријему у болницу и 7 дана касније мерена је ELISA методом, док је ниво цитокина анализиран проточном цитофлуориметријом. Концентрације антивирсног цитокина интерферона (IFN)- α , као и проинфламаторних цитокина интерлеукина (IL)-6, IL-8, IL-17, IL-33 и IFN- γ биле су повишене у крви COVID-19 пацијената у обе временске тачке, док су имунорегулаторни IL-10 и проинфламаторни цитокин IL-1 β били повишени само на пријему (IL-10), односно 7 дана касније (IL-1 β). Нивои маркера аутофагије LC3 и ATG5 нису били значајно измењени код COVID-19 пацијената. С друге стране, концентрација аутофагног рецептора р62 била је значајно нижа код COVID-19 пацијената на пријему, док се после 7 дана вратила на контролне вредности. Упркос уоченом смањењу, концентрација р62 показала је позитивну корелацију са нивоима TNF, IL-10, IL-17 и IL-33 код COVID-19 пацијената на пријему у болницу. У циљу детаљнијег испитивања интеракције између р62, аутофагије и инфламације у COVID-19, моноцитна ћелијска линија THP-1 је трансфектована плазмидима који кодирају SARS-CoV-2 протеине NSP5 и ORF3a. Концентрације интрацелуларног и секретованог р62 мерене су имуноблот и ELISA методом. Експресија NSP5 је смањила, док је експресија ORF3a повећала концентрацију р62 у THP-1 ћелијама и њиховим супернатантима независно од аутофагије (NSP5), односно супресијом аутофагног флукса (ORF3a). RT-qPCR анализа је показала смањење експресије iRNK за TNF и IL-10 у NSP5-трансфектованим ћелијама, као и пораст iRNK за IL-1 β и IL-6 iRNA у ORF3a-трансфектованим ћелијама. Инхибиција експресије р62 RNK интерференцијом имитирала је имуносупресивно дејство NSP5, док је пораст р62 генетском инхибицијом аутофагије имитирао имуностимулаторни ефекат ORF3a. Приказани резултати показују да аутофагни рецептор р62 регулише инфламацију у COVID-19 како механизмима који зависе од аутофагије, тако и механизмима независним од овог процеса.

Егзогени алфа-кетоглутарат инхибира диференцијацију и сазревање хуманих дендритских ћелија смањујући њихов капацитет за индукцију Th1 имунског одговора *in vitro*

**Маријана Милановић¹, Марина Бекић², Драгана Вучевић¹,
Миодраг Чолић³, Јелена Ђокић⁴, Сергеј Томић²**

¹ Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду, Србија

² Одељење за имунологију и имунопаразитологију, Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду, Србија

³ Српска академија Наука и Уметности

⁴ Лабораторија за молекуларну микробиологију, Институт за молекуларну генетику и генетско инжењерство, Универзитет у Београду

Алфа-кетоглутарат (аКГ) је кључан метаболит у регулацији глутаматног и енергетског метаболизма ћелије, као и у регулацији хипоксије. Показано је да исхрана егзогеним аКГ успорава старење, и значајно модулише имунски одговор у инфекцијама, аутоимунским и малингим болестима, делујући на различите имунске ћелије. Међутим, још увек није познато како егзогени алфакетоглутарат модулише функције хуманих дендритских ћелија (DC), кључних регулатора Т ћелијског одговора. У овом раду је показано да нетоксичне концентрације аКГ инхибирају пролиферацију PBMC и њихов капацитет да продукују проинфламаторне цитокине, док подстиче продукцију Th2 цитокина. У моделу хуманих моноцитних DC, ове дозе аКГ су инхибирале диференцијацију DC и њихов капацитет да фенотипски сазревају у одговору на LPS/IFN- γ . Међутим, аКГ је потенцирао капацитет зрелих DC да продукују IL1- β , очувао је висок капацитет продукције IL-23, TNF- α и IL-6, и смањio капацитет DC за продукцију IL-12, IP-10 и IL-1RA. Анализом ROS, OCR/ECAR и аутофагије је уочено значајно повећање експресије mRNA за CAT, SOD, Bcl1 као и флуksа аутофагије у аКГ-DC. Овакав феномен је корелирао са смањеним капацитетом аКГ-DC да индукују Th1 ћелије, а појачаним капацитетом за индукцију Th17 и Th2 ћелије. Незреле аКГ-DC су испољиле повећан капацитет да IDO-1-зависним механизмима индукују CD25+CD127-FoxP3+TGF- β + Трег у односу на контролу, али се ефекат губио након сазревања DC. Међутим, аКГ је доводио до веома снажног повећања експресије ILT-3, преко кога су DC доминантно индуковале Tr-1 и IL-10-продукујуће CD8+Т ћелије, а сазревање DC је додатно потенцирало овај капацитет DC. Укупно гледано, егзогени аКГ значајно модулише бројне функције хуманих DC, што је може бити релевантно за унапређење протокола за добијање имуногених и толерогених DC за ћелијску имунотерапију.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација 451-03-47/2023-01/200019 и Фонд за науку РС (Промис, Nano-MDSC-Thera #6062673)

Супресорске ћелије мијелоидног порекла одржавају функције цревне баријере, својства микробиоте црева и потенцирају имунорегулаторне путеве у моделу експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса код пацова

Душан Радојевић¹, Марина Бекић², Алиса Груден-Мовсесијан², Наташа Илић², Мирослав Динић¹, Александар Бисенић¹, Наташа Голић¹, Драгана Вучевић³, Јелена Ђокић¹, Сергеј Томић²

¹ Лабораторија за молекуларну микробиологију, Група за интеракције пробиотика и микробиоте са домаћином, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

² Одељење за имунологију и имунопаразитологију, Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

³ Медицински факултет, Војномедицинска академија, Универзитет одбране

Неадекватно активирани мијелоидне ћелије и дисбиоза микробиоте црева су кључни фактори који доприносе развоју мултипле склерозе (МС). Иако супресорске ћелије мијелоидног порекла (MDSC) имају потенцијал за примену у регулацији аутоимунских болести, потенцијал MDSC диференцираних *in vitro* као третмана МС није до данас испитиван. Стога је циљ нашег истраживања био да се испита да ли MDSC диференциране из прекурсора костне сржи по предходно описаном протоколу (MDSC) и по протоколу који укључује додавање и простагландина E2 (MDSC-PGE2), утичу на симптоме експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (EAE) у *Dark Agouti* пацовима, и на промене у саставу микробиоте црева до којих EAE доводи. Праћење клиничке слике животиња је показало да само примена MDSC-PGE2 доводи до ублажавања симптома EAE. Имунофенотипизација инфилтрату у ЦНС и слезини је показала да овај ефекат корелира са смањеном инфилтрацијом Th17 и IFN- γ -продукујућих NK ћелија, и повећаном заступљеношћу регулаторних Т лимфоцита. Метагеномским секвенцирањем дела гена за 16S rRNA и течном хроматографијом високих перформанси је показано да само MDSC-PGE2 третман спречава нарушавање интегритета интестиналне баријере и састава микробиоте до којих доводи EAE. Овај третман је повезан са повећањем заступљености таксона са имунорегулаторним својствима, и већом концентрацијом бутерне, пропионске киселине и путересцина у фецесу животиња третираних MDSC-PGE2 ћелијама. Ови протективни ефекти MDSC-PGE2 на интестиналну баријеру и микробиоту црева могу бити повезани са раном миграцијом ових ћелија у Пејерове плоче и мезентеричне лимфне чворове на шта указује тест праћења кретања ових ћелија. Ови резултати указују на значај даљих истраживања MDSC-PGE2 као терапије EAE и доприносе бољем разумевању везе између ефикасности ове имунске терапије и микробиоте црева. Извор финансирања: „Nano-MDSC-Thera“, ПРОМИС пројекат (ев. бр. 6062673) и Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Уговори бр. 451-03-68/2022-14/200042, бр. 451-03-68/2022-14/200019).

Radojević, D., Bekić, M., Gruden-Movsesijan, A., Ilić, N., Dinić, M., Bisenić, A., Golić, N., Vučević, D., Đokić, J., & Tomić, S. (2022). Myeloid-derived suppressor cells prevent disruption of the gut barrier, preserve microbiota composition, and potentiate immunoregulatory pathways in a rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Gut microbes*, 14(1), 2127455.

Модулаторни капацитет масних киселина кратког ланца у култури хуманих супресорских ћелија мијелоидног порекла

**Тамара Ракић¹, Марина Бекић², Милан Марковић², Јелена Ђокић³,
Душан Радојевић³, Миодраг Чолић⁴, Сергеј Томић²**

¹ Биолошки факултет, Универзитет у Београду

² Одељење за имунологију и имунопаразитологију, Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду

³ Лабораторија за молекуларну микробиологију, Институт за молекуларну генетику и генетско инжењерство, Универзитет у Београду

⁴ Српска академија наука и уметности

Кратколанчане масне киселине (SCFA) се производе од стране цревне микробиоте и имају разноврсну улогу у очувању цревне баријере и модулацији бројних ћелија имунског система. Супресорске ћелије мијелоидног порекла (MDSC) представљају хетерогену популацију ћелија која је описана доминантно у патолошким стањима као што су тумори, траума и сепса, а недавно смо показали да MDSC пре инхибиције инфламације *in vivo*, мигрирају у лимфни систем црева. Међутим, до сада није испитиван утицај SCFA на фенотип и функције MDSC. У овом раду су коришћене нетоксичне дозе SCFA које супримирају пролиферативни одговор мононуклеарних ћелија (C4-75 μM , C3-150 μM и C2-1.25 mM). SCFA су повећавале проценат CD33+CD14+HLA-DRlow/- ћелија диференцираних из моноцита у присуству GM-CSF и IL-6, а које фенотипски одговарају M-MDSC. M-MDSC-SCFA су испољавале и нижу експресију NLRP3, CCR7, CD205, CD68, TNF- α и IL-6 у односу на контролне M-MDSC, чак и након стимулације са LPS и IFN- γ . Међутим, ове ћелије су такође испољавале и нижу експресију супресивних молекула као што су IL-10 и CD73. Ипак, M-MDSC-SCFA, посебно M-MDSC-C4 су испољавале више ILT-3 и јаче супримирале пролиферацију T ћелија, као и следствену продукцију IFN- γ , TNF- α и IL-17. Овај феномен је корелирао са већим капацитетом M-MDSC-SCFA да индукују Th2, FoxP3+ Treg и FoxP3- Tr1 ћелије. Добијени резултати указују да SCFA инхибирају бројне функције M-MDSC, али повећавају њихов капацитет да индукују Treg, што све доприноси бољем разумевању имуномодулаторних својстава SCFA, али и развоју нових протокола за добијање стабилних супресивних M-MDSC које би се потенцијално могле користити у терапији аутоимунских и хроничних инфламаторних болести.

Рад је финансиран од стране Фонда за науку Републике Србије, PROMIS #6062673.

Новосинтетисани флуоресцентни AhR лиганд подстиче повећање удела T регулаторних ћелија и ублажава клиничку слику дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева

**Наталија Јонић¹, Кристос М. Хаџијанис², Иван Копривица¹, Серђио Марињу^{3,4},
Педро Моура-Алвис^{3,4}, Александар Павић⁵, Мирјана Димитријевић¹,
Анђелина Јовановић⁶, Милан Б. Јовановић^{6,7}, Весна Оташевић⁸,
Нада Пејновић¹, Андреас Цако², Ивана Стојановић¹**

- ¹ Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања «Синиша Станковић» – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду.
- ² Одсек за органску хемију и биохемију, Одељење за хемију, Универзитет у Јањини.
- ³ Институт за молекуларну и ћелијску биологију, Универзитет у Порту.
- ⁴ Институт за истраживање и иновације у здравству, Универзитет у Порту.
- ⁵ Лабораторија за молекуларну генетику и екологију микроорганизама, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду.
- ⁶ Одељење за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију, Клиничко болнички центар «Земун», Универзитет у Београду.
- ⁷ Медицински факултет, Универзитет у Београду.
- ⁸ Одељење за молекуларну биологију, Институт за биолошка истраживања «Синиша Станковић» – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду.

Арил угљоводонични рецептор (AhR) је транскрипциони фактор активиран лигандом и преваходно је експримиран у имунском ткиву црева. Како истраживања указују на повезаност мукозног имунитета и различитих инфламаторних и аутоимунских обољења, испитивали смо модулацију имунских ћелија црева помоћу новосинтетисаног лиганда AhR (шифра C43). Примењен у култури мишјих CD4⁺ ћелија изолованих из мезентеричних лимфних чворова (МЛЧ), као и на хуманим ћелијама изолованих из тонзила, C43 је значајно увећао удео Treg након 24h. Након што је показано да C43 не остварује токсичност (ни при највећим концентрацијама) при развићу ембриона зебрица (лат. *Danio rerio*), гаважом је 5 дана даван здравим C57BL/6 мужјацима. У односу заступљености Th1/Treg у МЛЧ, уочено је померање баланса ка Treg, као и повећање удела Treg које експримирају Cyp11a1 (нишодни сигнални молекул од AhR) код третираних мишева. Када је C43 гаважом даван C57BL/6 мужјацима којима је дијабетес типа 1 (ДТ1) индукован стрептозотоцином, гликемијски индекси су били нижи, а хистолошка анализа панкреаса је показала боље очување β ћелија и панкреасних острваца. Анализа ламине проприје танког црева је показала повећање удела толерогених дендритских ћелија (tolDC), док је удео CD11b⁺МНСII⁺ ћелија био снижен. Удео Treg је такође био већи, као и Cyp11a1⁺ Treg и IL-10⁺ Treg. Анализом панкреасног лимфног чвора уочено је снижење удела Th1 и CD8⁺ ћелија, уз повећање удела tolDC које експримирају индоламин 2,3-диоксигеназу, што је забележено и у инфилтратима панкреаса. На основу добијених резултата може се закључити да C43 остварује антиинфламаторни ефекат у ДТ1 и да приступ стимулације AhR у мукози црева може имати повољан ефекат у модулацији аутоимуности и/или инфламаторних обољења.

Финансирано од стране Хеленске фондације за истраживање и иновацију (HFRI) (PROTECT, пројекат бр. 991) и Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије No. 451-03-47/2023-01/200007.

Комплекс Б витамина супримира неуроинфламацију посредовану ћелијама микроглије и ублажава ток експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса

**Марија Ракић¹, Марина Бекић⁶, Катарина Митић¹, Тања Лунић¹,
Предраг Недељковић², Мина Перић³, Бојан Божић¹, Ана Бачић⁴,
Мирјана Рајилић-Стојановић⁴, Сања Пековић⁵, Сергеј Томић⁶,
Биљана Божић Недељковић^{1*}**

¹ Група за имунологију, Катедра за општу физиологију и биофизику, Институт за физиологију и биохемију „Иван Ђаја“, Биолошки факултет, Универзитет у Београду

² Одељење за пластичну и реконструктивну хирургију, Институт за ортопедску хирургију „Бањица“

³ Лабораторија за хуману молекуларну генетику, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

⁴ Катедра за биохемијско инжењерство и биотехнологију, Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

⁵ Одељење за неуробиологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

⁶ Одељење за имунологију и имунопаразитологију, Институт за примену нуклеарне енергије, ИНЕП, Универзитет у Београду

Дефицијенција витамина Б повезана је са когнитивном дисфункцијом и различитим неуродегенеративним болестима, укључујући и мултиплу склерозу (МС). Неуроинфламаторни процеси играју кључну улогу у развоју различитих патологија централног нервног система (ЦНС). Ови процеси су иницијално изазвани измењеним или неадекватним имунским одговором, посредованим различитим периферним имунским ћелијама, као и резидентним имунским ћелијама ЦНС-а, ћелијама микроглије. Поред промена у ЦНС-у, код пацијената са МС-ом детектују се и промене у периферним нервима. Такође, промене у саставу микробиоте црева директно модулишу имунски одговор и стога представљају један од значајних фактора за развој неуродегенеративних болести посредованих неуроинфламацијом. У представљеној студији, испитан је утицај комплекса Б витамина (Б1, Б2, Б3, Б5, Б6 и Б12) на експресију површинских молекула и продукцију реактивних врста кисеоника – РВК, азот-моноксида – NO и проинфламаторних цитокина, TNF- α и IL-6, од стране липополисахаридом активираних мишићних BV2 ћелија микроглије, као и на метаболичку активност SH-SY5Y неурона, коришћењем модела трансфера супернатанта BV2 ћелија третираних Б витаминима. Такође, испитан је ефекат комплекса Б витамина на клиничке знаке и прогресију болести, као и на промену густине ћелијских једара у захваћеном периферном нерву у анималном моделу МС-а. Секвенцирањем гена за 16S рибозомалну РНК испитане су промене у саставу микробиоте црева у различитим фазама болести, као и утицај витамина Б на успостављање/одржавање

еубиозе микробиоте црева. Добијени резултати указују на значајан антинеуроинфламаторни/неуропротективни ефекат комплекса Б витамина показан у *in vitro* и *in vivo* условима, што их чини потенцијалном помоћном терапијом за МС и друге неуродегенеративне поремећаје посредоване неуроинфламацијом. Извор финансирања: Министарство за науку, технолошки развој и иновације Републике Србије (број уговора: 451-03-47/2023-01/200178)

М. Mandić, К. Mitić, Р. Nedeljković, М. Perić, В. Božić, Т. Lunić, А. Bačić, М. Rajilić-Stojanović, S. Peković, В. Božić Nedeljković, Vitamin B complex and experimental autoimmune Encephalomyelitis—Attenuation of the clinical signs and gut microbiota dysbiosis, *Nutrients*, 14(6) (2022), p. 1273.

Утицај ПЛГА нановлакана на имунски одговор *in vivo* након имплантације у пацове ДА соја

Љиљана Сабљић¹, Софија Гламочлија¹, Наташа Илић², Дарко Маринковић³, Душица Стојановић⁴, Сергеј Томић¹, Алиса Груден-Мовсесијан¹

¹ Институт за примену нуклеарне енергије, ИНЕП, Универзитет у Београду, Београд, Србија

² Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

³ Катедра за патологију, Факултет ветеринарске медицине, Београд, Србија

⁴ Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Велика пажња у истраживањима која се баве применом различитих терапеутика у третману болести усмерена је на изналажење начина нових видова апликације лекова којим се постиже бољи терапијски ефекат. Поли-лактинска-гликолна киселина (ПЛГА) као биокомпатибилан и биоразградив наноматеријал у форми нановлакана, представља нови начин за временски-контролисану доставу лекова у организам. Међутим, утицај ПЛГА нановлакана на имунски систем није до сада довољно испитиван. У овом раду су ПЛГА нановлакана дебљине 100nm (5 x 1cm²/животиња) имплантирана пацовима ДА соја субскапуларно, у циљу испитивања утицаја на састав имунских ћелија дренажујућих лимфних чворова и слезина *in vivo*, док је ћелијски инфилтрат око импланта анализиран на исечцима ткива. Животињама контролне групе начињен је само хирушки рез. Животиње из сваке групе (n=5) су жртвоване у три термина, 7. 21. и 42. дана након имплантације. Уочено је да је удео активираних CD4+CD25+ Т лимфоцита слезина и лимфних чворова највећи 7. дана од имплантације. Слично томе, удео M1 макрофага (CD 68+ CD86+ MHCII+) и дендритских ћелија (OX 62+ CD86+ MHCII+) је био највећи у првом термину анализе код обе групе животиња. Супротно томе, највећи удео регулаторних Т ћелија (CD4+ CD25+ Foxp3+), као и IL-10-продукујућих Мф, DC и Т ћелија је забележен 42. дана након имплантације. Ни у једном од анализираних термина, ћелијски састав лимфних чворова и слезине се није разликовао између експерименталних и контролних животиња. Имунохистохемијске анализе ткива у околини импланта нису указале на значајне разлике у присуству инфилтрирајућих ћелија. Ови резултати указују да ПЛГА нановлакна, односно њихови производи разградње, не доводе до промена у имунском одговору и не показују имуномодулаторни потенцијал, што овај материјал чини идеалним носачем биоактивних продуката и лекова.

Студија је финансирана од стране МПНТР РС, уговор број 451-03-47/2023-01/ 200019.

Улога EPS-AN8 у заштити DA пацова изложених оралном уносу кадмијума(II)

Емилија Брдарић¹, Душанка Поповић², Светлана Соковић Бајић¹, Дина Туцовић², Јелена Мутић³, Маја Чакић-Милошевић⁴, Слађана Ђурђић³, Маја Толиначки¹, Александра Попов Александров², Наташа Голић¹, Ивана Мирков², Милица Живковић¹

- ¹ Група за пробиотике и интеракције микробиоте са домаћином, Лабораторија за молекуларну микробиологију, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду
- ² Група за имунотоксикологију, Департман за екологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду
- ³ Универзитет у Београду-Хемијски факултет
- ⁴ Универзитет у Београду-Биолошки факултет

Кадмијум је глобално присутан токсични метал који изазива бројне штетне ефекте у организму и заузима седмо место на листи приоритетних супстанци од којих је неопходно пронаћи оптималне начине заштите. Наше пређашње студије су показале да егзополисахарид изолован из соја *Lactiplantibacillus plantarum* BGAN8 (EPS-AN8) показује висок афинитет за везивање јона кадмијума у воденом раствору и остварује значајан ниво *in vitro* заштите Са_с-2 ћелија од његових токсичних ефеката. Имајући у виду да је за општу популацију најзаступљенији унос кадмијума исхраном, у овој студији је праћен паралелни ефекат уноса кадмијума (кроз воду) и EPS-AN8 (кроз храну) у DA пацовима. Након 30 дана третмана, утврђено је да је унос EPS-AN8 допринео сниженом нивоу депонованог метала у бубрезима, јетри и крви, а повећаном садржају у фекалном материјалу. Такође, микрографије дуоденума, бубрега и јетре су указале на ниже степене кадмијумом индукованих оштећења. Праћењем активности ензима који учествују у антиоксидативној заштити (CAT, GST), терминалних производа липидне пероксидације (MDA) и продукције проинфламаторних цитокина (IL-1 β , TNF α , IFN- γ) у хомогенатима дуоденума, утврђен је нижи ниво оксидативног стреса и инфламације, што представља додатни показатељ заштите коју остварује EPS-AN8. С обзиром да орални унос кадмијума доводи до значајних промена у цревној микробиоти, изоловали смо тоталну DNK из дуоденума и секвенцирали 16S rDNK ампликон на Illumina NovaSeq платформи. Примећено је да унос EPS-AN8 ублажава појаву промена у релативној заступљености бактеријских родова и врста карактеристичних за излагање кадмијуму, попут пораста броја опортунистичких патогених бактерија и смањења бројности лактобацила. Остварени заштитни ефекти указују на снажан потенцијал примене EPS-AN8 у условима високе контаминације кадмијумом.

Brdarić, E., Popović, D., Soković Bajić, S., Tucović, D., Mutić, J., Čakić-Milošević, M., Đurđić, S., Tolinački, M., Aleksandrov, A.P., Golić, N., Mirkov, I., Živković, M., 2023. Orally Administrated *Lactiplantibacillus plantarum* BGAN8-Derived EPS-AN8 Ameliorates Cd Hazards in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 2845.

Утицај Доксоциклина на регенеративни потенцијал мезенхимских матичних ћелија периодонцијума

**Ивана Окић Ђорђевић, Тамара Кукољ, Милена Живановић,
Сања Момчиловић, Христина Обрадовић, Анђелија Петровић,
Славко Мојсиловић, Дренка Тривановић, Александра Јауковић**

¹ Група за хематологију и матичне ћелије, Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

² Група за неуроендокринологију, Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

Пародонтопатија је хронично прогресивно инфламаторно обољење ткива пародонцијума узроковано бактеријама зубног плака. Деструкција пародонцијума је последица прекомерне активације инфламаторног одговора домаћина на бактеријску инфекцију и последичне продукције цитокина укључујући Интерлеукин-17 (ИЛ-17). Лечење пародонтопатије подразумева и системску примену оралних антибиотика попут доксоциклина. Овај антибиотик из класе тетрациклина испољава како антибактеријска, тако и антиинфламаторна својства, а познато је да утиче и на репарацију ткива и метаболизам алвеоларних костију.

Циљ ове студије је био да утврдимо да ли доксоциклин утиче на регенеративни потенцијал мезенхимских матичних ћелија периодонцијума (ПДЛ-ММЋ) третираних са ИЛ-17. Наши резултати су показали да доксоциклин значајно смањује стимулативни ефекат ИЛ-17 на миграцију и експресију матриксне металопротеиназе 2 у ПДЛ-ММЋ. Поред тога, доксоциклин стимулише остеогену диференцијацију ПДЛ-ММЋ поништавајући инхибиторни ефекат ИЛ-17 на остеогенезу ових ћелија. Анализе ћелијске респирације су откриле да доксоциклин смањује стопу потрошње кисеоника и митохондријалну биогенезу у ИЛ-17-третираним ПДЛ-ММЋ.

Показана про-регенеративна својства доксоциклина у инфламаторном окружењу указују на потенцијал његове примене у развоју нових приступа за терапију пародонтопатије.

Овај рад је финансиран од стране Министарства науке и технолошког развоја, бр. уговора 451-03-47/2023-01/200015.

Хумани патогени и коменсали као потенцијални окидачи реуматоидног артритиса – имуноинформатичка анализа Т-ћелијских епитопа

**Јелена Репац¹, Марија Ракић¹, Тања Лунић¹,
Бојан Божић¹, Биљана Божић Недељковић¹**

¹ Група за имунологију, Катедра за општу физиологију и биофизику, Институт за физиологију и биохемију „Иван Ђаја“, Биолошки факултет, Универзитет у Београду

Аутоимунске болести погађају ~5% светске популације, а у везу са инфекцијом доводе се путем концепта молекуларне мимикрије, који подразумева сличност сопствених и алогених (микробних) пептида, што резултује реакцијом имунског система на сопствене антигене. Изучавање молекуларне мимикрије често је ограничено на клинички најрелевантније патогене, што значајно смањује могућност препознавања коменсалних врста и патогена мање вирулентности као могућих окидача аутоимунских процеса, нарочито имајући у виду да су само канонски аутоантигени предмет оваквих анализа. Полазна тачка ове студије је да еволутивно више конзервирани аутоантигени носе већи потенцијал за дељену специфичност са пептидима филогенетски удаљених група организама (микроба) као и да било који хумани патоген или коменсал, носилац оваквих пептида, може бити покретач специфичног аутоимунског процеса. Експериментално окарактерисани Т-ћелијски епитопи повезани са реуматоидним артритисом, једном од најчешћих аутоимунских патологија са растућом инциденцом, били су предмет исцрпне имуноинформатичке анализе специфичности у односу на протеоме бактерија вируса и гљива. Додатно, предвиђање Т-ћелијских епитопа, уз ограничење на HLA полиморфизме у вези са реуматоидним артритисом, омогућило је *de novo* идентификацију Т-ћелијских епитопа у протеинима идентификованих микроорганизама за градирање њиховог потенцијала да покрену аутоимунске процесе у основи реуматоидног артритиса. Добијени резултати указују на значајно шири репертоар потенцијалних окидача реуматоидног артритиса, у односу на тренутне податке из литературе, који укључује претходно непрепознат допринос бактеријских коменсала и патогена и коменсала из реда гљива. Додатно, резултати указују на аутоантиген, шаперон ViP, као најпотентнију мету за молекуларну мимикрију, у контексту покретања реуматоидног артритиса, што потврђује полазну хипотезу истраживања.

Извор финансирања: Министарство за науку, технолошки развој и иновације Републике Србије (број уговора: 451-03-47/2023-01/200178)

Repac, Jelena, et al. "Mining the capacity of human-associated microorganisms to trigger rheumatoid arthritis—A systematic immunoinformatics analysis of T cell epitopes." *PLoS One* 16.6 (2021): e0253918.

Идиопатски и леком индукован системски лупус: разлике у специфичности и авидитету антинеутофилних цитоплазматских антитела

**Боначи-Николић Б^{1,4}, Лекић Б^{2,4}, Николић М^{2,4}, Лалошевић Ј^{2,4},
Стојимировић Б^{3,4}, Гајић-Вељић М^{2,4}**

¹ Клиника за алергологију и имунологију, Универзитетски клинички центар Србије

² Клиника за дерматовенерологију, Универзитетски клинички центар Србије

³ Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Србије

⁴ Универзитет у Београду, Медицински факултет, Србија

Упоредити клинички значај специфичности, концентрације и авидитета антинеутофилних цитоплазматских антитела (АНЦА) код идиопатског системског еритемског лупуса (СЛЕ) у односу на леком-индуковани СЛЕ (ЛИСЛЕ). Концентрација и авидитет (ЕЛИСА) мијелопероксидазе (МПО-), протеиназе 3 (ПРЗ-), лактоферина (ЛФ-), еластазе (ЕЛ-) и бактерицидног протеина који повећава пропусност (БПИ)-АНЦА испитивана је код 142 болесника са идиопатским СЛЕ и код 17 пацијената са пропилтиоурацилом индукованим СЛЕ. Свим пацијентима су одређивани стандардни клинички и имуносеролошки маркери активности СЛЕ. АНЦА су присутна код 28% пацијената са идиопатским СЛЕ и код 100% пацијената са ЛИСЛЕ. Пацијенти са ЛИСЛЕ знатно чешће имају кутани васкулитис, а знатно ређе артритис и захваћеност бубрега, у односу на пацијенте са идиопатским СЛЕ ($p < 0.01$). АНЦА су код пацијената са ЛИСЛЕ ниског авидитета и полиспецифична (82%), најчешће за МПО (100%). Супротно, АНЦА су код идиопатског СЛЕ моноспецифична и само је присуство ЛФ-АНЦА удружено са бубрежним манифестацијама ($p < 0.05$). Код идиопатског СЛЕ, ниво ЛФ-АНЦА је у позитивној корелацији са СЛЕДАИ-2К, анти-дсДНК и анти-С1q антителима ($p < 0.01$), и у негативној корелацији са Ц3 и Ц4 ($p < 0.05$). Код пацијената са идиопатским СЛЕ, авидитет ЛФ-АНЦА је већи од авидитета МПО-, ЕЛ-, ПРЗ- и БПИ-АНЦА ($p < 0.01$). За разлику од других АНЦА специфичности, само је ниво ЛФ-АНЦА код идиопатског СЛЕ корелирао са активношћу и стандардним серолошким маркерима активности. Код идиопатског СЛЕ авидитет ЛФ-АНЦА био је значајно већи од авидитета других АНЦА. Ниво и авидитет ЛФ-АНЦА су серолошки биомаркери захваћености бубрега код идиопатског СЛЕ. Одређивање специфичности, концентрације и авидитета АНЦА помаже у диференцијацији ЛИСЛЕ од идиопатског СЛЕ, као и у дијагнози специфичног клиничког фенотипа идиопатског СЛЕ. Истраживање је финансијски подржано од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (пројекат број 200110).

Референца: Gajic-Veljic M, Lekic B, Nikolic M, Lalosevic J, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Level and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to lactoferrin are useful biomarkers in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2022;41(3):709-720.

Одлике лимфома код одраслих пацијената са уобичајеном варијабилном имунодефицијенцијом са подручја југоисточне Србије

**Горан Марјановић^{1,2}, Тања Џопалић-Јовановић¹,
Милош Костић¹, Милан Лазаревић^{1,3}**

¹ Универзитет у Нишу, Медицински факултет, Предмет Основи имунологије

² Клиника за хематологију, алергологију и клиничку имунологију УКЦ Ниш

³ Клиника за Крадиохирургију УКЦ Ниш

Увод: Уобичајена варијабилна имунодефицијенција (CVID) је најчешћа симптоматска урођена грешка имуности са тенденцијом развоја малигнитета, најчешће лимфома. Фактори који доводе до њихове појаве су многобројни. Циљ ове студије да прикаже клиничке факторе ризика и типове лимфома у болесника са CVIDом, праћених и лечених на терену југоисточне Србије. Методе: Опсервациона студија једног центра је обухватила 10 болесника са CVIDом дијагностикованих и лечених у УКЦ Ниш, у периоду од јануара 2000 године до јуна 2021 године. Анализиране су демографске карактеристике, предходно присуство лимфопролиферативног фенотипа (лимфаденопатија, спленомегалија, лимфопролиферације премалигних карактеристика), присуство хроничне инфламације и аутоимунске манифестације. Резултати: Спленомегалију са и без лимфаденопатије је укупно имало 5/10 болесника. Од тих пацијената, уницентрична и мултицентрична Каstelманова болест је детектована у по једном случају до су код два болесника откривени: Т хистоцитима богат-Дифузни крупноћелијски Б лимфом (THR-DLBCL) и Спленични лимфом маргиналне зоне (SMZL). Појава неходгкинских лимфома THR-DLBCL и SMZL је регистрована након 19 и 22 године праћења CVIDа. Лимфома није било међу пацијентима са имуном тромбоцитопенијом или гломерулонефритисом. Спленектомија без хемотерапије је била довољна за излечење SMZL док је пацијент са THR-DLBCL успешно излечен имунохемотерапијом. Закључак: Инциденца и под-типови лимфома у овој серији су компарабилни са налазима лимфома из већих серија болесника са CVID-ом. Дуготрајни дефицит имунитета и лимфопролиферативни фенотип су најуочљивији клинички предиспонирајући фактори за развој лимфома, због чега такви болесници захтевају посебну пажњу.

Солубилни рецептор за интерлеукин-2 као дијагностички параметар код деце при сумњи на хемофагоцитну лимфохистиоцитозу

**Срђа Јанковић¹, Марија Ћазић¹, Драгана Јанић², Јелена Лaziћ^{3,1},
Предраг Родић^{3,1}, Нада Крстовски^{3,1}**

¹ Универзитетска дечја клиника, Београд

² Институт за онкологију и радиологију Републике Србије, Београд

³ Медицински факултет Универзитета у Београду

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ) је хиперинфламаторно стање чије су главне одлике повишена телесна температура, увећање слезине и поремећај хематопоезе (би- или панцитопенија). Солубилни рецептор за интерлеукин-2 (сИЛ-2Р) је по правилу присутан у огромној концентрацији у серуму особа оболелих од ХЛХ, те је отуд важан и користан дијагностички параметар при сумњи на ово стање. Ретроспективно смо анализирали медицинску документацију 45 пацијената Универзитетске дечје клинике у Београду који су испитивани због сумње на хемофагоцитну лимфохистиоцитозу у периоду 2012-2022. Основна клиничка стања у подлози потенцијалне ХЛХ обухватала су утврђене или претпостављене инфекције (18), аутоимунске болести (10), малигна обољења (11) и стање након трансплантације органа (6). За граничну вредност нивоа сИЛ-2Р у серуму у смислу дијагнозе ХЛХ узимано је 2400 IU/ml, у складу са дијагностичким критеријумима Хистиоцитног друштва. Код укупно десеторо деце постављена је дијагноза ХЛХ, док је код 35 закључено да се не ради о овом стању. Сензитивност сИЛ-2Р у постављању дијагнозе ХЛХ износила је 90,0% а специфичност 74,2%. Главни дијагностички проблем чинила су хиперинфламаторна стања различита од ХЛХ која такође прате високе вредности сИЛ-2Р, као што су септикемија/системски инфламаторни синдром, мултисистемски инфламаторни синдром удружен са коронавирусном болешћу 2019 и Кавасакијева болест. У целини, резултати сведоче о високој дијагностичкој вредности сИЛ-2Р при сумњи на ХЛХ, која би се могла додатно побољшати строжим поштовањем клиничких индикација за испитивање и унапређењем свеобухватног дијагностичког поступка.

Референца: Janković S, Čazić M, Janić D, Lazić J, Rodić P, Krstovski N. Soluble interleukin-2 receptor in pediatric patients investigated for hemophagocytic lymphohistiocytosis – a single-center, 10-year-long experience. *Srp Arh Celok Lek.* 2023; 151(1-2):43-49.

Полиморфизам ХЛА код малигну хемопатија за које је индикувана трансплантација матичних ћелија хематопоезе

Качаки Н., Благојевић Г., Јовановић Б., Миладиновић Ж., Андрић З.

Одељење за типизацију ткива, Институт за трансфузију крви Србије

Полиморфизам представља појаву алеломорфних облика гена у популацији са учесталошћу већом од 1%. ХЛА гене одликује екстремно висок степен полиморфизма, односно стотине алелних варијанти које сегрегирају у природним популацијама. Анализе полиморфизама имају практичну примену у трансплантацији матичних ћелија хематопоезе као и у испитивању удружености са болестима. Циљ је да се установи полиморфизам ХЛА код оболелих од малигну хемопатија, потенцијалну разлику у учесталости испитиваних алела код болесника са мијелоидним и лимфобластним неоплазмама. Ретроспективном анализом обухваћено је 410 болесника. Узорци ДНК су изоловани ручном методом (Qiagen) и аутоматском (Maxwell). Типизација ХЛА је рађена употребом молекуларне технике прајмера специфичних за секвенцу (PCR–SSP, Olerup). Укупно је доказано 289 алела, од тога у мијелоидној 150, а у лимфобластној групи 139 алела. Најчешће заступљени алели (изнад 10%) у мијелоидној групи су: А*02:01 (28,9%), А*01:01 (14,45%), А*03:01 (12,69%), А*24:02 (10,35%), В*51:01 (13,08%), С*07:01 (16,79%), С*04:01 (12,89%), С*12:03 (12,89%), С*02:02 (11,32%), DRB1*11:04 (12,10%), DRB1*16:01 (11,91%), DQB1*03:01 (24,60%), DQB1*05:02 (13,67%), DQB1*05:01 (12,5%). У лимфобластној групи најчешћи алели су: А*02:01 (31,16%), А*01:01 (15,90%), А*24:02 (13,31%), В*51:01 (11,36%), С*07:01 (15,90%), С*04:01 (15,58%), С*12:03 (14,28%), DRB1*16:01 (11,68%), DQB1*03:01 (20,12%), DQB1*05:02 (13,63%), DQB1*05:01 (11,03%). Нема статистички значајане разлике у дистрибуцији алела између испитиваних група ($p < 0,05$), као ни са познатим резултатима здраве популације Србије. Алел А*03:01 се процентуално чешће јављао у групи мијелодних неоплазми (12,69% vs 7,79%), разлика није достигла статистичку значајност. Први пут је показан полиморфизам код болесника са малигну хемопатијама. Даљим студијама на већем броју болесника би се евентуално показао утицај ХЛА полиморфизма на дијагнозу и патогенезу малигну хемопатија, као и лоцирање гена подложности.

Полиморфизми појединачних нуклеотида гена за цитокине код пацијената са хроничном инфламаторном демиелинизационом полирадикулонеуропатијом

Иво Божовић¹, Владимир Перовић², Ивана Баста³, Стојан Перић³, Зорица Стевић³, Душан Попадић², Ирена Вуковић², Александар Стојанов⁴, Емина Милошевић²

¹ Клиника за неурологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд, Србија;

² Универзитет у Београду, Медицински факултет, Институт за микробиологију и имунологију, Београд, Србија;

³ Универзитет у Београду, Медицински факултет, Клиника за неурологију, Универзитетски клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴ Клиника за неурологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш, Србија.

Хронична инфламаторна демиелинизациона полирадикулонеуропатија (ХИДП) је имунски посредовано обољење у којем цитокини имају патофизиолошку улогу. Полиморфизми појединачних нуклеотида (енгл. *Single nucleotide polymorphisms* - SNP) могу да промене експресију гена за цитокине, а о SNP у генима за цитокине у ХИДП нема података.

Анализирани су функционални SNP у следећим генима: *IL10* (rs1800896, rs1800871, rs1800872, и rs3024505), *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629 и rs361525), *IL12B* (rs32122227); *IFNG* (rs2430561), *CSF2* (rs25882) и *IL17F* (rs11465553), у кохорти од 88 оболелих од ХИДП и 486 здравих контрола (ЗК) qPCR методом.

Уочено је постојање повезаности између SNP у *IL10* промотору и појаве ХИДП. Хомозиготи (AA) су били чешћи у групи ЗК ($p=0.049$), док је GA генотип био учесталији код пацијената ($p=0.032$) на позицији -1082 (rs1800896). Примећена је ређа учесталост C алела за rs1800871 и rs1800872 код ХИДП у односу на ЗК ($p=0.048$). Уочена је већа пропорција А носилаца за rs1800896 код ХИДП пацијената са ниском *INCAT* вредношћу. Сви пацијенти са благим *INCAT* су били C носиоци за rs1800871 и rs1800872 у *IL10*, у поређењу са 90% у групи са тешким *INCAT* ($p=0.038$). GG генотип IL6 rs1800795 је био чешћи међу пацијентима ($p=0.049$). Код ХИДП пацијената носиоца G алела за rs1800795 SNP је уочена већа учесталост дијабетеса типа 2 (Т2Д) у поређењу са пацијентима без G алела ($p=0.032$). Уочена је повезаност *IL10* и *IL6* SNP са појавом ХИДП, тежином болести и појавом Т2Д код ових пацијената. Због ниске учесталост ХИДП неопходне су мултицентричне студије за довољну статистичку моћ закључка о овим асоцијацијама.

Студија је финансирана од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Уговор бр. 451-03-9/2021-14/200110) и Друштва за периферни нервни систем Србије.

Аутоимуни и имуносеролошки маркери КОВИД-19 пнеумоније: могу ли нам помоћи у процени тежине болести

**Михајло Стјепановић^{1,2}, Маја Стојановић^{1,3}, Сања Станковић^{4,5}, Јелена Цвејић²,
Сања Димић-Јањић^{1,2}, Спасоје Попевић^{1,2}, Ивана Буха^{1,2}, Слободан Белић²,
Наташа Ђурђевић², Мирјана Стјепановић⁶, Драгана Јовановић^{1,3},
Милица Стојковић-Лалошевић^{1,7}, Иван Солдатовић⁸, Бранка Боначи-Николић^{1,3},
Рада Мишковић^{1,3}**

¹ Медицински факултет, Универзитет у Београду

² Клиника за пулмологију, Универзитетски клинички центар Србије

³ Клиника за алергологију и имунологију, Универзитетски клинички центар Србије

⁴ Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

⁵ Центар за медицинску биохемију, Универзитетски клинички центар Србије

⁶ Клиника за психијатрију, Клиничко-болнички центар Звездара

⁷ Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Универзитетски клинички центар Србије

⁸ Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Имунска дисрегулација и са њом повезан неефикасан антивирусни имунски одговор током Коронавирусне болести 2019 (КОВИД-19) могу довести до оштећења ткива и органа који имају много сличности са патогенетским процесима у системским аутоимуним болестима. Циљ ове студије је да се испита широк спектар аутоимуних и имуносеролошких маркера у пацијената са КОВИД-19. Методе: Студија је обухватила 51 пацијента хоспитализованог због КОВИД-19 пнеумоније. Анализиран је широк спектар аутоантитела повезаних са различитим аутоимуним инфламаторним обољењима и корелиран са клиничким и лабораторијским карактеристикама и тежином пнеумоније. Резултати: Позитивна АНА утврђена су код 19,6%, анти-кардиолипинска антитела IgG класе (aCL IgG) у 15,7%, а анти-кардиолипинска антитела IgM класе (aCL IgM) код 7,8% испитаника. Позитивна атипична xANCA откривена су код 10,0%, а реуматоидни фактор код 8,2% испитаника. Није нађена удруженост ниједног од испитиваних аутоантитела са тежином КОВИД-19 или пнеумоније, осим aCL IgG која су значајно чешће била присутна у испитаника са тежим обликом пнеумоније ($p=0,036$). Испитаници са смањеном серумском концентрацијом IgG су чешће захтевали неинвазивну механичку вентилацију ($p<0,0001$). У овој групи испитаника нађене су значајно ниже серумске концентрације IgG ($p=0,003$) и IgA ($p=0,032$). У испитаника са смртним исходом нађена је значајно виша серумска концентрација IgA ($p=0,009$) и значајно нижа концентрација C4 ($p=0,013$). Закључак: Појачани аутоимуни одговори су присутни код умерених и тешких облика КОВИД-19. Тешка пнеумонија је удружена са присуством aCL IgG, што указује на њихову могућу улогу у патогенези болести. Одређивање концентрације серумских имуноглобулина и компоненти комплемента може помоћи у процени ризика од неинвазивне механичке вентилације и неповољног исхода.

Референца: Stjepanovic MI, Stojanovic MR, Stankovic S, Cvejic J, Dimic-Janjic S, Popevic S, Buha I, Belic S, Djurdjevic N, Stjepanovic MM, Jovanovic D, Stojkovic-Lalošević M, Soldatovic I, Bonaci-Nikolic B, Miskovic R. Autoimmune and immunoserological markers of COVID-19 pneumonia: Can they help in the assessment of disease severity. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 29; 9:934270.

Корелација про инфламаторних медијатора код Ковид-19 инфицираних пацијената

**Марина Ђокић Лишанин¹, Јасмина Обрадовић², Олгица Михаљевић³,
Анита Ивошевић³, Маријана Станојевић³, Владимир Јуришић³**

¹ Лабораторија за биохемију, Универзитетски Клинички Центар Крагујевац,

² Институт за Информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу

³ Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу,

Приликом постављања дијагнозе и током лечења инфекције проузроковане вирусом SARS Cov-2 многобројни дијагностички параметри су коришћени у клиничком раду. У овом истраживању извршена је корелација про-инфламаторних параметара код 160 пацијената лечених у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, код којих је показано присуство вируса позитивним ПЦР тестом који је био неопходан за болничко лечење. Лабораторијска дијагностика је спроведена у лабораторији за биохемију на биохемијском анализатору. Овде су корелиране вредности цитокина ИЛ-6 у односу на друге параметре системске инфламације који су се раније користили у свакодневном клиничком раду као што су Ц реактивни протеин (ЦРП) и прокалцитонин (ПЦТ). За статистичку обраду података коришћени су Spearman correlations као и Kruskal-Wallis тест. Главни налази су указивали на позитивну корелацију између свих испитиваних параметера као и клиничким стадијумом. Међутим када се анализирао угао корелације и значајност корелације уочено је да је у овој групи испитаника цитокин ИЛ-6 показивао бољу корелацију са вредностима ЦРП него са налазима прокалцитонина. Ово се донекле може објаснити чинњеницом да су испитивани били класификовани као средње тешка болест према водећој класификацији за процену клиничке слике. Искуства код ове инфекције указују да је неопходно да се ИЛ-6 као поуздан маркер инфламације треба да се примењује у клиничком раду и код других инфекција како би се што прецизније предвидео ток болести.

Извор финансирања (Пројекат 451-03-47/2023-01/200111)

Антимикробна антитела у физиолошким и патолошким стањима

**Рајна Минић¹, Брижита Ђорђевић², Даница Мицхаличкова³, Ирена Живковић⁴,
Снежана Живанчевић Симоновић⁵, Весна Илић¹**

¹ Институт за медицинска истраживања, Група за имунологију, Институт од националног значаја за Републику Србије, Универзитет у Београду, Београд, Србија

² Фармацеутски факултет, катедра за броматологију, Београд, Србија

³ Институт за фармакологију, Први медицински факултет, Карлов универзитет, Праг, Чешка Република

⁴ Институт за вирусологију, вакцине и серуме, Торлак, Београд, Србија

⁵ Факултет медицинских наука, Департман за патофизиологију, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

У овом излагању биће представљени наши досадашњи резултати на тему антимикробних антитела код професионалних спортиста, одраслих особа које се не баве професионално спортом; промене нивоа антибактеријских антитела при старењу; поређење специфичности серумских и саливарних IgA антитела код младих одраслих особа, као и нивои укупних и антибактеријских антитела у Covid-19 вирусној инфекцији и у сепси. Нивои и титри антимикробних антитела различитих класа и поткласа одређивани су ELISA тестом из узорака серума, плазме или саливе. Испитивано је везивање за изоловане антигене микроорганизама (липополисахарид, пептидогликан и зимозан) и за целе микроорганизме, различитих врста и сојева. Везивање пречишћеног саливарног IgA за микроорганизме праћено је и проточном цитометријом. Од резултата издвајамо да излагање физичком напору високог интензитета доводи до промена на нивоу антибактеријских антитела, и то у правцу свеобухватнијег препознавања липополисахарида¹. Суплементација професионалних спортиста одређеним пробиотицима доводи до одржања нивоа укупних саливарних и серумских IgA антитела, као и IgG антитела специфичних према *Enterococcus faecalis*, која су у овој популацији показала сезонску варијацију². При старењу долази до смањења нивоа антипнеумококних антитела и то зависно од пола, па су старији мукарци нарочито погођени овим смањењем³. Саливарна IgA антитела разликују се по специфичности од серумских IgA антитела и пружају неспецифичну заштиту⁴. Поређење пацијената са сепсом, хоспитализованих Covid-19 пацијента и старосних контрола показало је бројне разлике у нивоима како укупних, тако и антибактеријских антитела. Нивои антибактеријских антитела код пацијената који нису преживели били су нижи него код оних који су преживели, што потврђује значај ових антитела за преживљавање сепсе.

Финансирање обезбедило Министарство просвете, науке и технолошког развоја Србије [уговор број 451-03-68/2022-14/200015 са Институтом за медицинска истраживања Универзитета у Београду.

1- Minić R, Papić Z, Đorđević B, et al. Profiling of microorganism-binding serum antibody specificities in professional athletes. PLoS One. 2018;13(9):e0203665; 2-Michalickova DM, Kostic-Vucicevic MM, Vukasinovic-Vesic MD, et al. Lactobacillus helveticus Lacti L10 Supplementation Modulates Mucosal and Humoral Immunity in Elite Athletes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Strength Cond Res. 2017;31(1):62-70. 3-Knežević S, Kosanović D, Dragačević L, et al. Age and gender associated changes in immunoglobulin subclass levels specific to *S. pneumoniae*, serotype 1. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2022;87:101834. 4-Nikodijević S, Blagojević V, Ćuruvija I, Kosanović D, Djukić T, Djordjević B, Ilić V, Minić R. Selectivity of polyclonal repertoire of anti-microbial IgA and its subclasses in saliva and serum in humans. Scand J Immunol. 2022 Dec;96(6):e13223.

Инфекција *Trichinella spiralis* не супримира имунски одговор на антигене SARS-CoV-2

**Софија Гламочлија¹, Алиса Груден-Мовсесијан¹, Љиљана Сабљић¹, Наташа Илић²,
Ивана Митић¹, Љиљана Софронић-Милосављевић¹**

¹ Институт за примену нуклеарне енергије - ИНЕП, Универзитет у Београду

² Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

Хелминт *Trichinella spiralis* опстаје у организму домаћина тако што креира средину којом доминирају регулаторни механизми, који обуздавају прекомерни Th1 и Th17 имунски одговор. То би могло да значи да инфекција овим паразитом може да компромитује индукцију Th1 одговора путем вакцинације или да супримира одговор организма на инфекцију са другим патогенима. У овој студији по први пут је тестирано да ли пацијенти са акутном трихинелозом имају измењен имунски одговор на SARS-CoV-2.

У марту 2022. код петнаест особа (тринаест мушкараца и две жене, распона година од 21 до 63 године) је потврђена инфекција са *T. spiralis*, тестирањем на присуство анти-*Trichinella* антитела. Све особе заражене трихинелом су у претходном периоду биле у контакту са SARS-CoV-2, било да су биле инфициране или вакцинисане. У студији је праћен ћелијски и хуморални имунски одговор на SARS-CoV-2 антигене након акутне инфекције са *T. spiralis*. Контролну групу чиниле су особе које су биле у контакту са вирусом, али нису биле изложене инфекцији паразитом.

Анализа серума пацијената са трихинелозом показала је присуство високог титра RBD S специфичних IgG антитела, што указује да инфекција *T. spiralis* није супримирала продукцију анти-вирусних антитела. У складу са тим је и присуство у крви Б лимфоцита специфичних за RBD S протеин, чији се резултат не разликује значајно од вредности добијене у контролној групи. Т лимфоцити изоловани из пуне крви третирани су 6 сати са SARS-CoV-2 15-мерним пептидима (S, M и N), у циљу идентификације реактивних (IFN γ ⁺, IL-2⁺ и TNF α +) Т ћелија. Проточном цитометријом је утврђено да пацијенти инфицирани са *T. spiralis* имају већи проценат CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцита који експримирају IFN γ , TNF α и IL-2 након активације антигенима SARS-CoV-2 у односу на контролну групу. Код особа инфицираних паразитом примећен је и повишен проценат IL-4⁺, IL-10⁺ и IL-13⁺ Т лимфоцита који је након рестимулације антигенима SARS-CoV-2, био сличан као код нетретиране групе ћелија.

Закључено је да одговор SMN-реактивних Т ћелија и укупан број RBD-специфичних Б лимфоцита код пацијената са трихинелозом није био значајно измењен у односу на одговор контролне групе, што указује да инфекција са *T. spiralis* не угрожава способност организма да одговори на вирусне антигене.

Финансирано у оквиру VACCELERATE студије уговор број 101037867 и од стране МПНТР РС, уговор број 451-03-47/2023-01/ 200019.

