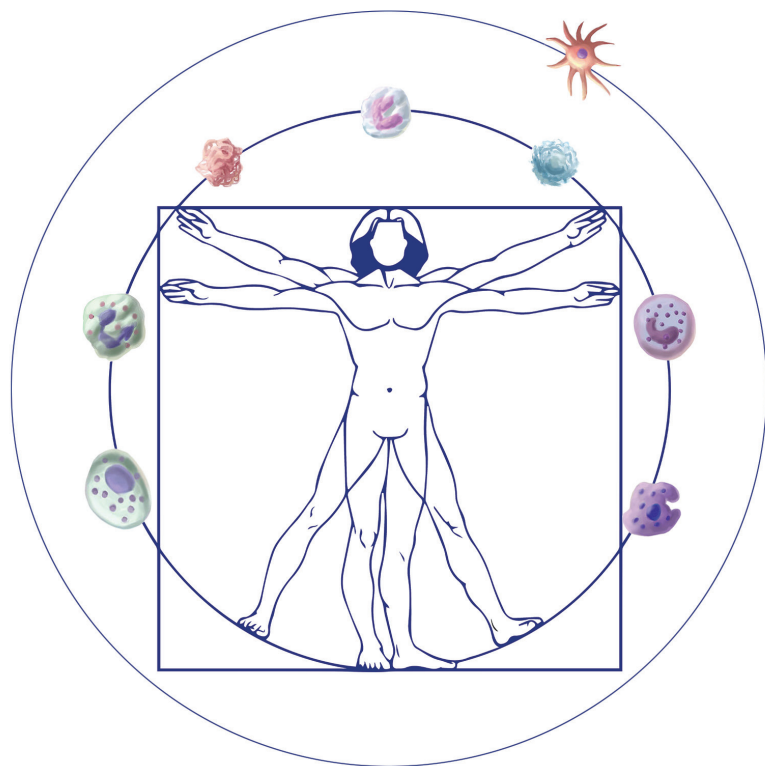


СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ  
Одељење медицинских наука САНУ  
Одбор за имунологију и алергологију  
и  
Друштво имунолога Србије

Научни скуп  
**СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ 2024**



25. април 2024. 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,**

председник Друштва Имунолога Србије,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

**Немања Јовичић,**

потпредседник Друштва имунолога Србије,  
Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

**Тамара Саксида**

Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, ИБИСС,  
Институт од националног значаја, Универзитет у Београду

**Славко Мојсиловић**

Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

**Иван Јовановић**

Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија,  
Факултет Медицинских наука, Универзитету Крагујевцу

**Станислава Станојевић**

Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Универзитет у Београду

**Биљана Буфан**

Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду

**Александра Попов Александров**

Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, ИБИСС,  
Институт од националног значаја, Универзитет у Београду

**Сергеј Томић**

Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду

## Програм скупа

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

***Председавајући сесијом:***  
***Ивана Мирков, Срђа Јанковић***

- 9:15-9:45 **Деса Лилић**  
*Пленарно предавање* ГЉИВИЧНЕ ИНФЕКЦИЈЕ – ШТА ЈЕ НОВО УЗ ОСВРТ  
НА КАНДИДИЈАЗУ
- 9:45-10:00 **Тамара Ђукић**  
ВЕЗА ИЗМЕЂУ ВЕЛИЧИНЕ ЧЕСТИЦА И САДРЖАЈА ИМУНОГЛОБУЛИНА У  
ИМУНОКОМПЛЕКСИМА У РЕУМАТОИДНОМ АРТРИТИСУ
- 10:00-10:15 **Зорана Лопандић**  
ЗНАЧАЈ Н-ГЛИКАНА У МОДУЛАЦИЈИ ИМУНСКОГ СИСТЕМА ЗА  
ПРИМЕНУ У АЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧНОЈ ИМУНОТЕРАПИЈИ НА МОДЕЛУ  
РЕКОМБИНАНТНИХ Н1SD2 ГЛИКОПРОТЕИНА
- 10:15-10:30 **Софија Гламочлија**  
ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИХ ВЕЗИКУЛА ПАРАЗИТА  
*Trichinella spiralis* НА СМАЊЕЊЕ РЕСПИРАТОРНЕ АЛЕРГИЈЕ ИЗАЗВАНЕ  
ОВАЛБУМИНОМ КОД БАЛБ/Ц МИШЕВА
- 10:30-11:00 Пауза за кафу

***Председавајући сесијом:***  
***Најшаша Илић, Верица Пауновић***

- 11:00-11:15 **Анастасија Малешевић**  
ИМУНОМОДУЛАТОРНИ ЕФЕКТИ БЕНЗО[А]ПИРЕНА НАКОН ЕПИКУТАНЕ  
ПРИМЕНЕ КОД ПАЦОВА

- 11:15-11:30 Милица Лазаревић**  
МОЗАК КАО ЦИЉНИ ОРГАН АУТОИМУНСКОГ ОДГОВОРА У  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ АУТОИМУНСКОМ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСУ У ДАРК  
АГУТИ ПАЦОВИМА
- 11:30-11:45 Јелена Ћокић**  
ПОСТБИОТИК *Faecalimonas sp.* NGB245 УБЛАЖАВА СИМПТОМЕ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА
- 11:45-12:00 Марина Нинков**  
ПОБОЉШАНЕ ФУНКЦИЈЕ МУКОЗИ ПРИДРУЖЕНИХ ИНВАРИЈАНТНИХ Т  
ЂЕЛИЈА НАКОН ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ ФЕКАЛНЕ МИКРОБИОТЕ КОД  
ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ БУБРЕЖНИХ ЂЕЛИЈА
- 12:00-12:45 Скупштина ДИС-а**
- 12:45-13:30 Пауза

***Председавајући сесијом:***

***Иван Јовановић, Емина Милошевић***

- 13:30-14:00 Милош Марковић**  
*пленарно предавање* КВАНТИТЕТ ИЛИ КВАЛИТЕТ- КАКО ПОВЕЋАЊЕ БРОЈА  
СЕРОТИПОВА УТИЧЕ НА ИМУНОГЕНОСТ КОЊУГОВАНИХ ПНЕУМОКОКНИХ  
ВАКЦИНА
- 14:00-14:15 Владимир Јуришић**  
ИМУНОФЕНОТИП УЗОРАКА ПРИПРЕМЉЕНИХ ЗА АЛОГЕНУ  
ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ МАТИЧНИХ ЂЕЛИЈА
- 14:15-14:30 Анђела Петровић**  
МЕТФОРМИН ПОЈАЧАВА АНТИТУМОРСКУ АКТИВНОСТ НК ЂЕЛИЈА  
СТИМУЛИСАЊЕМ ЕКСПРЕСИЈЕ miRNA-150 И miRNA-155
- 14:30-14:45 Исидора Станисављевић**  
СЕМАГЛУТИД КАО ПОТЕНТАН АКТИВАТОР АНТИТУМОРСКОГ ИМУНСКОГ  
ОДГОВОРА У КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ
- 14:45-15:00 Ана Обрадовић**  
АНТИТУМОРСКИ ЕФЕКАТ ДЕРИВАТА ФЕНИЛХИДАНТОИНА
- 15:00 Завршне речи и додела награда**

## **КЊИГА САЖЕТАКА**



*Пленарно предавање*

## **ГЉИВИЧНЕ ИНФЕКЦИЈЕ – ШТА ЈЕ НОВО УЗ ОСВРТ НА КАНДИДИЈАЗУ**

**Проф. Др Деса Лилић**

Newcastle University, Undited Kindgom

Од 5 милиона гљивичних врста мали број инфицира људе са здравим имунским системом. Гљивице су коменсални организми и живе у симбиози као успешни паразити осим кад постоји оштећење имунског система. Нашим вишегодишњим истраживањима смо дефинисали имунске дефекте код болесника са мукокутаном кандидијазом (Chronic Mucocutaneous Candidiasis – СМС) и то болесника са Аутоимуном Полиендокриноптијом типа 1 (APS1/APECED) или са Аутозомно Доминантном СМС (AD-СМС).

Показали смо да болесници са APS1-СМС имају нормалну продукцију IL-17 и пролиферацију Th17 лимфоцита који су кључни за одбрану од СМС. Међутим, излагање аутологој плазми је неутралисало ефекте IL-17 због постојања антитела која нетралишу IL-17. Ови болесници имају антитела и на интерфероне типа 1, што је доводило до тешких облика COVID-19 инфекција. Болесници са AD-СМС имају пак дефект у спонтаној продукцији IL-17 и пролиферацији Th17 лимфоцита након стимулације кандидом. Генетским испитивањима у 14 болесника из 5 несродних породица из УК и Холандије и >500 здравих контрола, први смо доказали постојање аутозомно доминантне генске мутације која појачава функцију транскриптора STAT1 појачањем фосфорилизације, и консеквентном инхибицијом STAT3. Генске мутације на STAT1 су затим потврђене на 274 болесника са 76 мутација, а до данас на 400 болесника са 105 мутација.

Ова сазнања се данас користе у клиничкој пракси где аутоантитела на IL-17/IL-22/IFN типа1 потврђују дијагнозу APS1/APECED-СМС, а GOF мутација на STAT1 дијагнозу AD-СМС. Као нова терапија за AD-СМС данас се успешно користе JAK1/2 инхибитори активације STAT1.

# ВЕЗА ИЗМЕЂУ ВЕЛИЧИНЕ ЧЕСТИЦА И САДРЖАЈА ИМУНОГЛОБУЛИНА У ИМУНОКОМПЛЕКСИМА У РЕУМАТОИДНОМ АРТРИТИСУ

**Тамара Ђукић<sup>1</sup>, Ивана Дрвеница<sup>2</sup>, Маријана Ковачић<sup>2</sup>,  
Слађан Милановић<sup>2</sup>, Соња Мојсиловић<sup>2</sup>, Мирјана Шефик-Букилица<sup>4,5</sup>,  
Маја Милетић<sup>3</sup>, Бранко Бугарски<sup>6</sup>, Весна Илић<sup>2</sup>**

1 Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета, Београд, Србија, tdjukic@tmf.bg.ac.rs

2 Институт за медицинска истраживања, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, Београд, Србија

3 Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

4 Институт за Реуматологију, Београд, Србија

5 Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

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

Иако су имунокомплекси укључени у патогенезу реуматоидног артритиса (РА), а њихов састав и величина одређују тежину клиничке слике, величина колоидних честица које улазе у састав имунокомплекса није позната. У овој студији смо код 30 особа са РА и 30 здравих особа (контрола) анализирали садржај IgA, IgA и IgM дот блотом, а методом фотон корелционе спектроскопије одредили величину колоидних честица у саставу имунокомплекса у циркулацији (*Circulating immunocomplexes, CIC*).

IgA, IgG и IgM су детектовани у свим узорцима CIC, али су нивои IgA и IgG били виши у CIC особа са РА у односу на контролне CIC. И у контролним CIC и у CIC особа са РА детектовано је 50 честица различитог полупречника. Навећи број честица је груписан у два скупа: са честицама од 7,5 nm до 164 nm и са честицама од 342 nm до 1718 nm. Повећан ниво IgA у CIC особа са РА, у односу на контролне CIC, био је повезан са више од 50% честица. У CIC особа са РА детектовано је веће присуство честица од 28,2 nm, 531 nm, 712 nm и 1718 nm и мањи број честица а од 78,8 nm, у односу на контролу. Овај образац расподеле честица није корелирао са нивоом имуноглобулина у CIC. Код особа са РА повећан ниво IgA је регистрован у CIC у којима су детектоване све наведене величине честица (осим честице од 1718 nm), повећање нивоа IgM је повезано са присуством честица од 43,8 nm и 712 nm, док је повећан ниво IgG повезан са честицом величине 712 nm.

У овом раду су приказани подаци који показују повезаност величине честица и нивоа имуноглобулина у CIC у РА. Као императив се издваја потреба за студијом већег обима која би уз употребу савремених информационих технологија побољшала поузданост и прецизност одређивања величине честица у саставу CIC, а подаци би се користили за дијагнозу или праћење РА.

Финансирање: Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (451-03-47/2023-01/200015 и 451-03-47/2023-01/200287).



# ЗНАЧАЈ Н-ГЛИКАНА У МОДУЛАЦИЈИ ИМУНСКОГ СИСТЕМА ЗА ПРИМЕНУ У АЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧНОЈ ИМУНОТЕРАПИЈИ НА МОДЕЛУ РЕКОМБИНАНТНИХ Н1sD2 ГЛИКОПРОТЕИНА

**Зорана Лопандић<sup>1</sup>, Маша Бабовић<sup>2</sup>, Ole Nørregaard Jensen<sup>2</sup>,  
Марина Атанасковић-Марковић<sup>3</sup>, Марија Гавровић-Јанкуловић<sup>4</sup>**

1 Институт за хемију у медицини, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

2 Катедра за биохемију и молекуларну биологију, Универзитет Јужне Данске, Оденсе, Данска

3 Универзитетска дечја клиника "Тиршова", Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

4 Катедра за биохемију, Хемијски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Посттранслационе модификације (ПТМ) протеина имају кључну улогу у различитим аспектима хумане биологије, укључујући имунолошки систем. Један од најзначајнијих ПТМ је Н-гликозилација протеина која, између осталог, утиче на интеракције антигена са рецепторима за препознавање образаца (ППР), а последично и на активацију урођеног имунолошког одговора. Алерген-специфична имунотерапија (АСИТ) сматра се јединим ефикасним терапеутским приступом за лечење алергија. Међутим, постоје одређене мане овог третмана које захтевају додатно истраживање и развој нових стратегија. Једна од потенцијалних стратегија је коришћење адјуванса за побољшање активације урођене имуности. У овом истраживању *in silico* су дизајниране Н1sD2 гликоформе, које су састављене од рецептор-везујућег домена хемаглутина (Н1s) и главног алергена гриња из кућне прашине (ХДМ), Der p 2 (D2). Хемаглутинин, као површински гликопротеин и главни антиген вируса грипа, потенцијални је адјуванс за примену у АСИТ-у. Н1sD2 гликоформе су произведене у *Pichia pastoris* експресионом систему, а затим су пречишћене и детаљно окарактерисане масеном спектрометријом. Имунореактивност гликоформи је потврђена у имуноблоту. Имуномодулаторни потенцијал ових гликоформи испитан је третирањем ТНР-1 диференцираних макрофага и мерењем нивоа експримираних гена за различите цитокине, као и третирањем мононуклеарних ћелија периферне крви (ПБМЦ) особа алергичних на ХДМ, где је ЕЛИСА тестом праћена експресија цитокина. Интеракције Н1sD2 са одговарајућим рецепторима на M0 и M2 фенотиповима ТНР-1 макрофага анализирани су проточном цитометријом. Резултати овог истраживања указују на то да декорација гликана на Н1sD2 гликоформама утиче како на везивање за одговарајуће рецепторе који везују манозу, тако и на профил експресије различитих цитокина.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација, број: 451-03-65/2024-03/200168; стипендија Федерације Европских Биохемијских Друштава (енгл. *FEBS Collaborative Developmental Scholarship 2022*)

# ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ЕКСТРАЦЕЛУЛАРНИХ ВЕЗИКУЛА ПАРАЗИТА *Trichinella spiralis* НА СМАЊЕЊЕ РЕСПИРАТОРНЕ АЛЕРГИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ОВАЛБУМИНОМ КОД БАЛБ/ц МИШЕВА

Софија Гламочлија<sup>1</sup>, Anna Schmid<sup>2</sup>, Наташа Илић<sup>3</sup>,  
Алиса Груден-Мовсесијан<sup>1</sup>, Љиљана Сабљић<sup>1</sup>, Саша Василев<sup>1</sup>,  
Irma Schabussova<sup>2</sup>, Маја Косановић<sup>1</sup>

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

2 Институт за специфичну профилаксу и тропску медицину, Медицински Универзитет у Бечу,  
Аустрија

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

Инфекција паразитском нематодом *Trichinella spiralis* или примена екскреторно-секреторних продуката мишићних ларви овог паразита (ЕС Л1), доводе до ублажавања прекомерне инфламације која се среће код аутоимунских и алергијских обољења, покретањем регулаторних механизма који контролишу функционисање имунског система. Недавно смо показали да ЕС Л1 продукти садрже екстрацелуларне везикуле (eng. extracellular vesicles, TsEVs) које испољавају имуномодулаторна својства на дендритским ћелијама добијеним од моноцита људи. Екстрацелуларне везикуле су фундаментални начин комуникације између ћелије једног организма, али и између различитих организама па чак и различитих врста. Циљ нашег истраживања је да се утврди да ли TsEVs поседују имуномодулаторни потенцијал који би могао да буде искоришћен у третману респираторне алергије изазване овалбумином (ОВА) код мишева. Експериментална алергијска упала дисајних путева изазвана је код БАЛБ/ц мишева интраперитонеалним ињектирањем ОВА у алуму и потом узастопном интраназалном апликацијом ОВА. Третман TsEVs даван је интраназално у данима сензитизације и стимулације са ОВА. Третман TsEVs довео је до значајног смањења концентрације ОВА-специфичног IgE у серуму, броја еозинофила у бронхоалвеоларном лаважу, као и процентуалне заступљености еозинофила, макрофага и НК ћелија у плућима третираних животиња, у поређењу са нетретираном контролом. Удео CD103+ дендритских ћелија пореклом из плућа третираних мишева био је значајно је повишен, а удео CD11b+Ly6C+ ћелија снижен, у поређењу са контролом. Такође је нађено да је третман са TsEVs довео до значајног пораста процентуалне заступљености CD4+Foxp3+ регулаторних Т ћелија, као и IL-10 продукуюћих регулаторних Т ћелија. Третман са TsEVs довео је до значајно снижене продукције Th2 цитокина, IL-4, IL-5 и IL-13, од стране имунских ћелија изолованих из плућа и слезина, док је продукција IL-10 била значајно повишена. Ови резултати указују на значај даљих истраживања TsEVs као потенцијалног терапеутског приступа лечењу респираторних алергија.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије, бр. 451-03-47/2023-01/200019

# ИМУНОМОДУЛАТОРНИ ЕФЕКТИ БЕНЗО[А]ПИРЕНА НАКОН ЕПИКУТАНЕ ПРИМЕНЕ КОД ПАЦОВА

**Анастасија Малешевић<sup>1</sup>, Дина Туцовић<sup>1</sup>, Јелена Кулаш<sup>1</sup>,  
Маја Чакић-Милошевић<sup>2</sup>, Ивана Мирков<sup>1</sup>, Душанка Поповић<sup>1</sup>,  
Александра Попов Александров<sup>1</sup>**

- 1 Група 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
- 2 Институт за зоологију, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Студентски трг 16, 11000 Београд, Србија

Кожа је директна мета деловања загађивача из ваздуха бензо[а]пирена (Б[а]П). Иако су канцерогени ефекти Б[а]П-а доста проучавани, његова имунотоксичност након дермалног излагања није довољно истражена. Имуномодулаторни ефекти епикутане примене БаП-а у трајању од 10 дана, у дозама релевантним за срединску изложеност, испитани су анализом *ex vivo* имуноског одговора коже (активност епидермалних ћелија и ћелија дренажујућих лимфних чворова/ДЛЧ) и проценом реакције коже на додатни стимулус (сензибилизација са експерименталним хаптеном). Резултати су показали да епикутана примена Б[а]П-а изазива ткивно оштећење коже нарушавајући структуру епидермалног слоја, што је праћено инфилтрацијом имуних ћелија. Примена Б[а]П-а довела је до оксидативног стреса у епидермалним ћелијама, који се карактерише сниженим нивоом редукованог глутатиона и повећаном експресијом АНР и Сур1А1. Продукција и генска експресија проинфламаторних цитокина (TNF, IL-1 $\beta$ ) од стране епидермалних ћелија су снижене, док је IL-10 одговор повишен. Снижена спонтана продукција IFN- $\gamma$  и IL-17, уз непромењен IL-10, запажена је од стране ћелија ДЛЧ, док је Соп-А стимулисана продукција ових цитокина повишена. Локална имуносупресија изазвана епикутаном применом Б[а]П-а редукује одговор коже на додатни стимулус, с обзиром да је запажена снижена ефекторска активност ћелија ДЛЧ три дана након сензибилизације коже са хаптеном динитрохлоробенzenом. Резултати ових истраживања пружају нови увид у имуномодулаторни ефекат и здравствене ризике повезане са изложеношћу коже Б[а]П-у.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација (уговор бр. 451-03-66/2024-03/ 200007).

# МОЗАК КАО ЦИЉНИ ОРГАН АУТОИМУНСКОГ ОДГОВОРА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ АУТОИМУНСКОМ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСУ У ДАРК АГУТИ ПАЦОВИМА

Милица Лазаревић<sup>1</sup>, Горан Стегњаић<sup>1</sup>, Неда Николовски<sup>1</sup>,  
Миљана Момчиловић<sup>1</sup>, Мирјана Димитријевић<sup>1</sup>, Сузана  
Станисављевић<sup>1</sup>, Бојан Јевтић<sup>1</sup>, Ђорђе Миљковић<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,  
Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) се најчешће индукује антигенима централног нервног система (ЦНС) емулгованим у комплетном Фројндовом адјувансу (КФА). Међутим, КФА интерферира са коришћењем резултата добијених у ЕАЕ за разумевање патогенезе мултипле склерозе (МС). Због тога су наша истраживања заснована на коришћењу ЕАЕ који се индукује у Дарк Агута (ДА) пацовима хомогенатом кичмене мождине без КФА. У одговор на овакву имунизацију пацови развијају аутоимунски одговор усмерен против антигена ЦНС који доводи до испољавања једне од четири различите клиничке форме болести: благе, акутне, пролонгиране или леталне. У овом раду је испитивано присуство инфилтрираних имунских ћелија у различитим структурама мозга (продужени мост, мали мозак, хипокампус, кортекс) методом проточне цитофлуориметрије. Различите имунске ћелије, а пре свих Т лимфоцити, макрофаги и ћелије микроглије су детектоване у свим испитиваним структурама. Док су у кортексу доминирале ћелије микроглије (CD45<sup>low</sup>CD11b<sup>+</sup>) и CD4<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> макрофаги, у осталим структурама мозга запажен је већи проценат инфилтрираних CD3<sup>+</sup> Т лимфоцита. Поређењем животиња са акутном и пролонгираном формом болести утврђено је да највеће разлике постоје на нивоу малог мозга. Наиме, већи број инфилтрираних CD45<sup>high</sup> ћелија, CD4<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> макрофага, као и CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита запажен је у малом мозгу животиња са пролонгираном формом болести. Ово указује да хетерогеност инфилтрације мозга пацова може бити релевантна за разумевање разноврсности клиничког испољавања ЕАЕ. Наши резултати отварају могућност детаљних функционалних истраживања инфилтрације имунских ћелија у мозак ДА пацова у ЕАЕ, а у циљу бољег разумевања патогенезе мултипле склерозе, болести у којој је мозак превасходни циљни орган аутоимунског одговора.

Финансирање: Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (бр. уговора 451-03-66/2024-03/ 200007)

# ПОСТБИОТИК *Faecalimonas* sp. NGB245 УБЛАЖАВА СИМПТОМЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА

Јелена Ђокић<sup>1</sup>, Александар Бисенић<sup>1</sup>, Сергеј Томић<sup>2</sup>, Марина Бекић<sup>2</sup>, Лука Павловић<sup>2</sup>, Мирослав Динић<sup>1</sup>, Амарела Терзић-Видојевић<sup>1</sup>, Душан Радојевић<sup>1</sup>, Светлана Соковић Бајић<sup>1</sup>, Христина Митровић<sup>1</sup>, Стефан Јаковљевић<sup>1</sup>, Невена Вукотић Тодоровић<sup>3</sup>, Наташа Голић<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

<sup>2</sup> Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

<sup>3</sup> Винча, Институт за нуклеарне науке, Институт од националног значаја, Универзитет у Београду

Смањење бактерија које производе кратколанчане масне киселине (SCFA) карактеристично је за микробиоту црева пацијената са мултиплом склерозом (МС), и познато је да ове киселине имају изражене имуномодулаторне ефекте на популације лимфоцита и мијелоидних ћелија. Стога је циљ наше студије био да се из фецеса здравих давалаца, изолују бактерије које производе SCFA. Обзиром на осетљивост ових бактерија на кисеоник, у истраживању су коришћене културе са метаболитима које су бактерије произвеле током ноћи (постбиотици). *Faecalimonas* sp. NGB245, као највећи произвођач бутерне киселине (15 mM), са израженим имуномодулаторним ефектом у *Caco-2/PBMC* кокултури, и неуромодулаторним ефектом у моделу *Caenorhabditis elegans*, је коришћен као третман у мишијем моделу МС-а. Као модел МС-а коришћени су C57BL6 мишеви којима је индукован експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) апликацијом пептида мијелинског олигодендроцитног гликопротеина, комплетног Фројндовога адјуванса и токсина пертусиса. Једна група ЕАЕ-мишева је, 16 сати дневно током 15 дана, *ad libitum*, пила NGB245-постбиотик, а контролна група PYG медијум коришћен за култивацију NGB245. Третман NGB245-постбиотиком довео је до развијања блажих дневних клиничких резултата, максималних клиничких резултата и краћег трајања ЕАЕ. Ови ефекти на симптоме ЕАЕ били су праћени нижом учесталošћу Th1 и Th17 ћелија, као и различитих проинфламаторних мијелоидних ћелија, заједно са повећањем нивоа супресорских ћелија мијелоидног порекла у централном нервном систему ЕАЕ-мишева третираних NGB245-постбиотиком. Такође, микробиота у дебелом цреву ових животиња имала је већи диверзитет. Резултати ове студије указују на потенцијал терапијских приступа базираних на примени постбиотика анаеробних бактерија које продукују активне метаболите код аутоимунских болести како би се очувала хомеостаза микробиоте и ублажио развој аутоимунских процеса.

Финансирање: Министарства науке, технолошког развоја и иновација, уговори број: 451-03-66/2024-03/200042, 451-03-66/2024-03/200019, и Фонда за науку Републике Србије, програм ИДЕЈА, #7744507, NextGenBiotics.

# ПОБОЉШАНЕ ФУНКЦИЈЕ МУКОЗИ ПРИДРУЖЕНИХ ИНВАРИЈАНТНИХ Т ЋЕЛИЈА НАКОН ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ ФЕКАЛНЕ МИКРОБИОТЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАСТАТСКИМ КАРЦИНОМОМ БУБРЕЖНИХ ЋЕЛИЈА

**Марина Нинков<sup>1</sup>, Crystal L Schmerk<sup>1</sup>, Manoosh Moradzadeh<sup>1</sup>, Seema N Parvathy<sup>1</sup>, Rene Figueredo<sup>1</sup>, Jeremy P Burton<sup>1,2</sup>, Michael S Silverman<sup>1,2</sup>, Ricardo Fernandes<sup>1</sup>, Saman Maleki Vareki<sup>1,2</sup>, S M Mansour Haeryfar<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Western University, London, Канада

<sup>2</sup> Lawson Health Research Institute, London, Канада

Стратегије за модификовање микробиома црева помоћу фекалне трансплантације микробиоте (ФТМ) добиле су замах као терапијска интервенција код пацијената са раком. Међутим, како ФТМ утиче на инваријантне, антимикробне Т лимфоците није јасно. У овој студији, проценили смо учесталост и функције мукози придружених инваријантних Т ћелија ("Mucosa associated T cells" - MAIT) периферне крви код пацијената са метастатским карциномом бубрежних ћелија, пре и седам дана након што су примили ФТМ. Пронашли смо упоредиве учесталости MAIT ћелија код здравих контрола и пацијената. Насупрот томе, γδ Т ћелије пацијената су показале нумерички пад, који је делимично поништен ФТМ-ом. Такође смо открили значајно повећање CD4+ MAIT ћелија код пацијената са или без ФТМ. Упоредне анализе узорака откриле су повећање експресије CD69 на MAIT ћелијама праћено смањеним нивоима PD-1 након ФТМ. Ове промене су биле јединствене за MAIT ћелије. Важно је нагласити да ФТМ није исцрпљивао MAIT ћелије, што се такође оцењује по њиховој стабилној експресији TIM-3, LAG-3, BTLA, CTLA-4, TIGIT и VISTA. Ови налази су потврђени у функционалним тестовима у којима су MAIT ћелије стимулисане MR1 лигандима или комбинацијом IL-12 и IL-18 да би произвеле инфламаторне цитокине и гранзим Б. Након стимулације са IL-12 и IL-18, TNF-α одговор од стране MAIT ћелија је био већег интензитета након ФТМ. У закључку, ФТМ побољшава функције MAIT ћелија код пацијената, што је од великог значаја у стању имunosупресије изазваном раком.

Финансирање: Овај рад је финансирало Канадско друштво за борбу против рака (грант за иновације 706396 за S M Mansour Haeryfar) и од стране Лондонског регионалног програма за рак (за Saman Maleki Vareki).

# ИМУНОФЕНОТИП УЗОРАКА ПРИПРЕМЉЕНИХ ЗА АЛОГЕНУ ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА

**Владимир Јуришић<sup>1</sup>, Татјана Срдић Рајић<sup>2</sup>, Небојша Анђелковић<sup>1</sup>,  
Милена Тодоровић Балинт<sup>3</sup>, Бела Балинт<sup>4</sup>**

1 Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Универзитет у Крагујевцу,

2 Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд,

3 Институт за хематологију, Медицински факултет у Београду,

4 САНУ, Београд, Србија

Трансплантација матичних ћелија је једна од процедура за лечење рефракторних пацијената са не-Ходжкиновим, Ходжкиновим лимфомима, као другим хематолошким малигнитетима. Исход трансплантације зависи од много фактора, али свакако квалитет CD34 доприноси бољем исходу лечења. Периферна крв се све више користи као извор хематопоетских матичних ћелија за алогену трансплантацију, али су квалитет и карактеристике CD34 ћелија прикупљених у процесу припреме за алогену трансплантацију интересантне за истраживање јер не постоје јасно утврђени стандарди за њихову анализу. У рутинској клиничкој пракси води се рачуна да се након стимулације G-CSF у дози од 5,0 X10<sup>6</sup> /кг/дан, петог дана добије довољан број CD34+ ћелија, при чему се води рачуна да број CD34 ћелија буде већи од 20 у µL периферне крви. Да бисмо проверили одрживост и квалитет CD34 ћелија, у овом раду смо на проточном цитометру (BDFAXverse, San Jose, USA) одредили експресију маркера из TNF суперфамилије рецептора CD120a (TNFR1) и CD120b (TNFR2). TNF игра важну улогу у индукцији апоптозе као и вијабилности различитих ћелија, па је претпоставка да има улогу и код матичних ћелија у периферној крви. Зато је циљ истраживања био да се испитају промене у експресији CD120a (TNFR1) и CD120b (TNFR2) молекула у узорку пре и после аферезе. Испитивања експресије TNF рецептора су спроведени на селектованим популацијама укључујући леукоците, НК ћелије, Б лимфоците као и на CD34 матичним ћелијама. Добијени резултати показују смањење CD120a (TNFR1) маркера у зависности од ћелијске популације као и повећање CD120b (TNFR2) у прикупљеном узорку петог дана након стимулације помоћу G-CSF који је препоручен као фармаколошки стимулатор. Како до сада у рутинској анализи нису увек вршени тестови квалитета ћелија или се користе различите методе за одређивање одрживости, ми сугеришемо да би овакви тестови на проточном цитометру и одређивање молекула из TNF суперфамилије рецептора били корисни и могли би се применити у свакодневној клиничкој пракси као индикатор квалитета CD34 ћелија неопходних за трансплантацију.

Todorović Balint M et al. *Transl Oncol*, 2024;39:101811.

# МЕТФОРМИН ПОЈАЧАВА АНТИТУМОРСКУ АКТИВНОСТ НК ЋЕЛИЈА СТИМУЛИСАЊЕМ ЕКСПРЕСИЈЕ MIRNA-150 И MIRNA-155

**Анђела Р. Петровић<sup>1</sup>, Иван П. Јовановић<sup>1</sup>, Милена М. Јуришевић<sup>2\*</sup>,  
Марина З. Јовановић<sup>1</sup>, Марина М. Јовановић<sup>3</sup>, Слађана П. Павловић<sup>1</sup>,  
Небојша Н. Арсенијевић<sup>1</sup>, Гордана М. Шупић<sup>4,5</sup>, Данило В. Војводић<sup>4,5</sup>,  
Милан Јовановић<sup>6</sup>, Михаило З. Јовановић<sup>7</sup>, Невена М. Гајовић<sup>1</sup>**

1 Центар за молекуларну медицину и истраживање матичних ћелија, ФМН Универзитета у Крагујевцу

2 Одељење за фармацију, ФМН Универзитета у Крагујевцу

3 Универзитет у Крагујевцу, Србија, ФМН, Катедра за интерну медицину

4 Институт за медицинска истраживања ВМА

5 Медицински факултет ВМА, Универзитета одбране

6 Катедра за абдоминалну хирургију, ВМА, Универзитет одбране

7 Клиника за ортопедију и трауматологију, Универзитетски Клинички центар, Крагујевац, Србија

Метформин, орални антидијабетички лек, остварује антитуморски ефекат кроз модулацију интеракције туморских ћелија и имунског система. Прецизан ефекат метформина на природно убилачке (енгл. Natural Killer cells, NK cells) ћелије, кључну компоненту урођене имуности, није у потпуности разјашњен. У нашој студији, анализирали смо потенцијалне ефекте метформина на функционални фенотип НК ћелија и могуће механизме који су за њих одговорни. Примена метформина значајно повећава цитотоксичност НК ћелија као и проценат НКp46+, FasL+ и интерферон (IFN)- $\gamma$ + НК ћелија, док смањује проценат НК ћелија које продукују интерлеукин (IL)-10. Истовремена примена метформина и 1-метил-ДЛ-триптофана (енгл. 1-Methyl-DL-tryptophan, 1-MT), специфичног инхибитора индоламин 2,3-диоксигеназе (енгл. Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), повећава проценат НК ћелија које производе IFN- $\gamma$ , IL-17 и перфорин, као и експресију FasL и НКp46. Ови резултати сугеришу да метформин појачава цитотоксичност НК ћелија путем механизма независних од инхибиције ензима IDO. Додатно, терапија метформиним значајно повећава експресију имуностимулативних микроРНК (енгл. microRNA, miRNA)-150 и miRNA-155, док смањује експресију имуносупресивне miRNA-146a. Терапија метформиним повећава цитотоксичност НК ћелија, мења функционални фенотип НК ћелија и модулише експресију miRNA у НК ћелијама, сугеришући да се активација НК ћелија услед примене метформина, бар делимично, постиже изменом синтезе протеина на посттранскрипционом нивоу.

Финансирање: Овај рад је подржан пројектом Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (175069) ФМН Крагујевац (пројекат ЈП15/19) и пројекта Медицинског факултета ВМА, Београд, Србија, МФВМА/02/20-22, Србија.



# СЕМАГЛУТИД КАО ПОТЕНТАН АКТИВАТОР АНТИТУМОРСКОГ ИМУНСКОГ ОДГОВОРА У КАРЦИНОМУ ДОЈКЕ

**Исидора Станисављевић<sup>1</sup>, Слађана Павловић<sup>1</sup>, Бојана Симовић  
Марковић<sup>1</sup>, Ирфан Ћоровић<sup>1</sup>, Тамара Крајновић<sup>2</sup>,  
Сања Мијатовић<sup>2</sup>, Иван Јовановић<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Центар за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет Медицинских Наука,  
Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup> Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

Карцином дојке је најчешћи малигни тумор код жена и обично је удружен са раним метастазама што представља значајан здравствени проблем. Иmunски одговор против карцинома заснива се на ефекторским дејствима ћелија имунског система, међу којима су најзначајније NK ћелије и CD8+ Т лимфоците. Семаглутид је антидијабетик који припада групи инкретинских миметика. Своје ефекте остварује агонистичким дејством на рецепторе за пептид-сличан глугагону 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1). Антитуморски ефекат агониста GLP-1 рецептора огледа се у инхибицији раста, пролиферације, миграције и инвазивности туморских ћелија. Циљ ове студије је испитати антитуморски ефекат семаглутида у 4Т1 експерименталном моделу мишијег карцинома дојке. Након индукције карцинома дојке, BALB/с мишеви су третирани семаглутидом интраперитонеално. Примена семаглутида значајно је одложила појаву палпабилног тумора и успорила раст тумора. Истовремено, антидијабетик није показао директно антитуморско дејство у *in vitro* експериментима. Резултати истраживања указују да семаглутид функционални фенотип CD3-CD49b+ NK ћелија тако што појачава експресију активационих рецептора CD69 и NKG2D, а смањује експресију PD-1 инхибиторног рецептора и IL-10. Такође, семаглутид је повећао инфилтрацију тумора CD3+CD49b- Т лимфоцитима као и експресију активационих маркера CD69 и NKG2D и појачао продукцију гранзима. Истовремено је смањио експресију PD-1 и IL-10 на CD3+CD49b- Т лимфоцитима. Семаглутид није утицао на повећање укупног броја тумор инфилтришућих дендритских ћелија али је статистички значајно повећао експресију коstimулатора CD86. Ови резултати истичу да семаглутид има потенцијал као терапијски агенс за стимулацију имунског система против тумора.

Финансирање: ЈП 05-23 Испитивање утицаја примене емпаглифлозина, ситаглиптина и силденафила и блокаде IL-33/ST2 сигналног пута на раст и развој карцинома дојке и колоне.

# АНТИТУМОРСКИ ЕФЕКАТ ДЕРИВАТА ФЕНИЛХИДАНТОИНА

**Ана Обрадовић<sup>1</sup>, Милош Матић<sup>1</sup>, Бранка Огњановић<sup>1</sup>,  
Бојан Божић<sup>2</sup>, Биљана Божић Недељковић<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

<sup>2</sup> Биолошки факултет, Универзитет у Београду

Једна од истакнутијих биолошких улога деривата фенилхидантоина је антитуморски ефекат на ћелије различитих типова карцинома, упркос томе што се обично користе за лечење епилепсије, аритмија и инфламације. Јединствене физичко-хемијске карактеристике деривата фенилхидантоина, посебно повећана површина молекула за интеракције са другим молекулима, чине их перспективним агенсима за нову биомедицинску примену. Ова студија је процењивала потенцијалну антитуморску активност деривата фенилхидантоина на ћелијским линијама хуманог тумора дебелог црева (HCT-116) и тумора дојке (MDA-MB-231). У овој студији испитивана је серија синтетисаних деривата 3-супституисаних-5-изопропил-5-фенилхидантоина као потенцијалних антипролиферативних, антимиграционих и имуномодулаторних агенаса. Ћелије су излагане третману дериватима хидантоина у различитим концентрацијама (0,1 до 100  $\mu\text{M}$ ), осим теста за миграциони потенцијал и генску експресију iNOS, COX-2 и MMP-9 током дуготрајног третмана, где су ћелије третиране дериватима фенилхидантоина у две концентрације (1 и 10  $\mu\text{M}$ ). Антитуморски ефекти су одређени на основу утицаја третмана на вијабилност ћелија, промене концентрације параметара оксидативног стреса и миграторног потенцијала ћелија (Transwell тест), док су имуномодулаторни ефекти праћени анализом генске експресије iNOS, COX-2 и MMP-9. Добијени резултати указују на значајан антипролиферативан ефекат испитиваних деривата фенилхидантоина према HCT-116 и MDA-MB-231 ћелијама. Након третмана дериватима фенилхидантоина забележена је смањена производња супероксид анјон радикала и повећани ниво нитрита. Поред тога, миграциони потенцијал ћелија HCT-116 и MDA-MB-231 ћелија је значајно смањен. На основу показаног антитуморског ефекта, потврђеног смањењем вијабилношћу/пролиферацијом и смањењем миграционог потенцијала испитиваних туморских ћелија, као и поремећеном редокс хомеостазом, тестирани деривати показују и имуномодулаторни ефекат и имају потенцијал за даља истраживања.

Финансирање: Ову студију подржало је Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (Уговор бр. 451-03-66/2024-03/200122, 451-03-65/2024-03/200122, 451-03-65/2024-03/200178 и 451-03-66/2024-03/ 200178).

Obrovdić A, et al. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019;19(12):1491-1502.,

Obrovdić A, et al. *Saudi Pharm J.* 2020 Mar;28(3):246-254.

Издаје:

*Српска академија наука и уметности  
Кнеза Михаила 35, Београд*

Уредник:

*академик Миодраг Чолић*

Технички уредник:

*др Сергеј Томић*

Тираж:

*80 примерака*

Штампа:

*Српска академија наука и уметности  
Кнеза Михаила 35, Београд*

