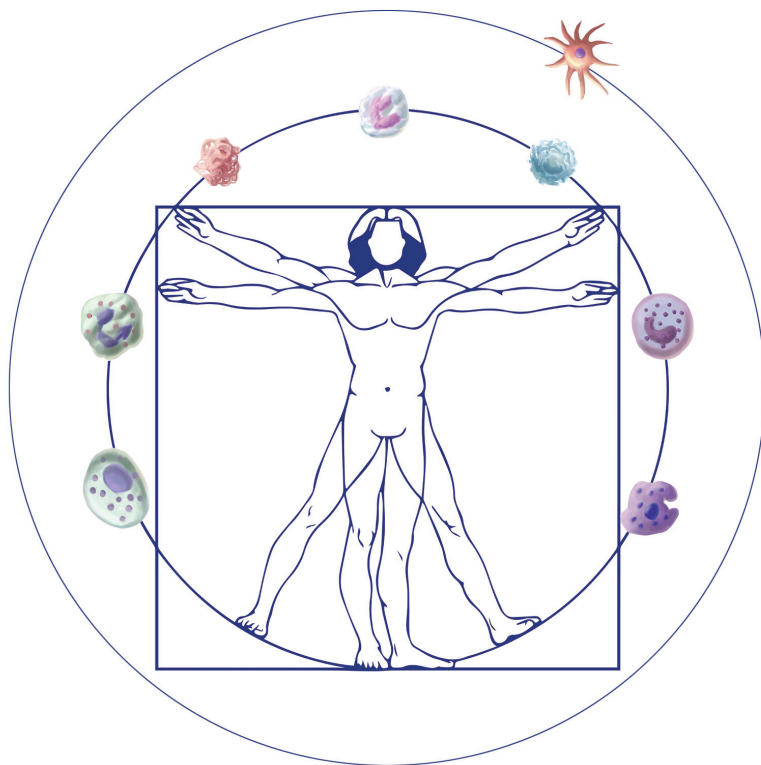


СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ
Одељење медицинских наука САНУ
Одбор за имунологију и алергологију
и
Друштво имунолога Србије

Научни скуп
СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ 2026



29. април 2026. године
Свечана сала САНУ, Кнеза Михаила 35 /II, Београд

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

Научни скуп
СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ 2026

29. април 2026. године
Свечана сала САНУ, Кнеза Михаила 35 /II, Београд

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

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

Академик Татјана Симић,
члан 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

Биљана Буфан,
Фармацеутски факултет, Универзитета у Београду

Александра Попов Александров,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
ИБИСС, Универзитет у Београду

Вељко Благојевић,
Институт за вирусологију, вакцине и серуме “Торлак”, Универзитет у Београду

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

Програм

9:00–9:15 Академик Миодраг Чолић - Отварање скупа

Сесија 1.

Председавајући: Вера Правица, Немања Јовичић

9.15-9.45 **Јанко Ж Николић - Пленарно предавање**
The role of supporting stromal cells and the extracellular environment in immune system function

9.45-10.00 **Дренка Тривановић**
Инфламаторни контекст и матичне ћелије коштане сржи код новодијагностикованих пацијената са мултиплим мијеломом: значај за ремоделовање ендостеалне нише

10.00-10.15 **Александар Бисенић**
Pilosebacter производи бутират глутаратним путем и регулише цревну хомеостазу *in vitro*

10.15-10.30 **Катарина Бојић**
Улога хуморалног и инфламаторног имунског одговора саливе на *Candida albicans* у каријесу раног детињства

10:35–11:00 ПАУЗА- кафа

Сесија 2.

Председавајући: Срђа Јанковић, Верица Пауновић

11.00-11.30 **Бранка Боначи-Николић- Пленарно предавање**
Клинички значај антинеутофилних цитоплазматских антитела (АНСА): приступ у диференцијалној дијагнози

11.30-11.45 **Николина Јездимировић**
SSL7 based capture for IgA quantification with in-house ELISA and analysis of total IgA levels in a population of suspected atopic individuals

- 11.45-12.00 **Иван Станојевић**
Фрагилност ћелија хроничне лимфоцитне леукемије и *MICL* индекс као потенцијални показатељи прогнозе болести
- 12.00-12.15 **Владимир Јуришић**
Избор методе за поучавање НК ћелија
- 12.15-12.30 **Ивица Петровић**
Време је за прецизнију и широко доступну лабораторијску дефиницију метаинфламације на континууму болести повезаних са гојазношћу
- 12.30-12.45 **Никола Качаки**
HLA-A, -B и *-DRB1* алели и хаплотипови као потенцијални фактори ризика и заштите у акутној мијелоидној леукемији
- 12.45-13.15 **СКУПШТИНА ДИС-а**
- 13.15-14.30 ПАУЗА- ручак у ресторану САНУ

Сесија 3.

Председавајући: Иван Јовановић, Сузана Станисављевић

- 14.30-15.00 **Душан Богуновић- Пленарно предавање**
Genetic Architecture of Immune Disorders
- 15.00-15.15 **Исидора Протић-Росић**
Циљана елиминација алерген-специфичних CD4⁺ Т ћелија помоћу пептид-*HLA* класе II CAR НК-92 ћелија
- 15.15-15.30 **Ирфан Ћоровић**
Делеција *ST2* ублажава акутно оштећење желуца кроз модулацију *NF-κB* и *NLRP3* сигналних путева
- 15.30-15.45 **Вељко Благојевић**
Антиген-специфична тренирана имуност: интеракција између ефеката ВСС и бета-глюкана на мијелоидне прекурсоре у коштаног сржи

- 15.45-16.00 **Лука Павловић**
Алфа-кетоглутарат потенцира IL-1 β и IL-10, модулацијом редокс метаболизма, односно аутофагије, у мијелоидним супресорским ћелијама
- 16.00-16.15 **Емина Милошевић**
Улога макроаутофагије у регулацији интрацелуларне испоруке iRNK и инфламације индуковане липидним наночестицама
- 16.15-16.45 ПАУЗА

Сесија 4.

Председавајући: Алиса Груден-Мовсесијан, Славко Мојсиловић

- 16.45-17.05 **Ђорђе Миљковић**
Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис индукован у ДА пацова без коришћења адјуванса као модел мултипле склерозе
- 17.05-17.20 **Горан Стегњаић**
Имунске ћелије плућа имају активну улогу у патогенези аутоимуности усмерене против централног нервног система
- 17.20-17.35 **Зорана Милосављевић**
Миноциклин остварује антиенцефалитогено дејство ограничавајући CD4+CD11bc+ ћелије
- 17.35-17.50 **Милица Бранковић**
Антагонизам NMDA рецептора као старосно-зависна стратегија неуропротекције у експерименталном моделу мултипле склерозе
- 17.50-18.05 **Биљана Буфан**
Ефекат селективне модулације α 6 подјединице GABA A рецептора у *in vitro* три-ћелијском моделу неуроинфламације заснованом на хуманим инукованим плурипотентним матичним ћелијама
- 18.05 **Завршне речи и затварање скупа**

The role of supporting stromal cells and of the extracellular environment in immune system function

Janko Ž. Nikolich

Department of Basic Medical Sciences and the Aegis Consortium,
University of Arizona College of Medicine-Phoenix, Phoenix, AZ, 85042, USA

Myeloid cells and lymphocytes are recognized as the key elements of innate and adaptive immunity, respectively. Indeed, myeloid cells perform critically important functions of phagocytosis and clearance of infectious particles, as well as detection of infectious microorganisms, their uptake, processing and presentation to immune (chiefly T) cells; lymphocytes perform highly specialized recognition of microorganisms or their fragments and engage in effector functions to eliminate infection. We will review some landmark discoveries that shed light on these critical functions.

We will also highlight some of the unsung, or less appreciated, participants in the immune response, most notably the stromal cells making the distinct microenvironments of primary and secondary lymphoid organs and the extracellular matrix and molecules associated with it. The critical role of these cells and molecules and of their intricate 3-D organization has been emerging in the last 25-30 years. We will discuss their importance in health and disease.

Funding: National Institute on Aging, NIH, Bethesda, MD, USA – grants R37 AG020719; P01 AG052359
i R01 AG08541

Инфламаторни контекст и матичне ћелије коштане сржи код новодијагностикованих пацијената са мултиплим мијеломом: значај за ремоделовање ендостеалне нише

**Милица Карахасан¹, Мила Пурић², Никола Богосављевић^{3,4},
Сунчица Капор⁵, Марко Вујачић^{3,4}, Срђа Јанковић⁶, Славко Мојсиловић¹,
Сања Момчиловић⁷, Драгана Александровић¹, Ивана Окић Ђорђевић¹,
Владимир Јуришић⁸, Александра Јауковић¹, Дренка Тривановић¹**

1 Група за хематологију и матичне ћелије, Институт за медицинска истраживања, Национални институт Републике Србије, Универзитет у Београду;

2 Клиника за медицинску онкологију, Институт за онкологију и радиологију Србије;

3 Институт за ортопедију Бањица;

4 Медицински факултет Универзитета у Београду;

5 Одељење за хематологију Клиничко-болнички центар «Др Драгиша Мишовић-Дедиње»;

6 Универзитетска дечја клиника;

7 Група за неуроендокринологију, Институт за медицинска истраживања, Национални институт Републике Србије, Универзитет у Београду;

8 Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу.

Мултипли мијелом (ММ) је хематолошки малигнитет који кроз абнормалну пролиферацију малигних плазма ћелија у коштаном сржи нарушава имунски систем изазивајући остеолитичке лезије. Истраживање ендостеалне нише коштане сржи и имунског окружења кључно је за разумевање болести и развој терапије. У овој студији анализирана је крв и коштане срж новодијагностикованих пацијената са ММ (n=17), упоређујући их са коштаном сржи пацијената упућених на артроплатику кукова чији се пол и старосна доб подударају, комбинујући молекуларне и ћелијске есеје. Анализе секретума код новодијагностикованих ММ пацијената показале су да ћелије коштане сржи луче значајно више нивое проинфламаторних цитокина IL-1, IL-6 и TNF- α у поређењу са ћелијама периферне крви. Учесталост опредељених хематопоетских прогенитора у коштаном сржи упоредива је са ћелијама здравих контрола, док је показан повећани удео касних еритроидних прогенитора у коштаном сржи, праћен умањеним остеогеним потенцијалом стромалних ћелија коштане сржи ММ пацијената. Остеогени стимулуси доводе до значајног повећања секреције IL-6, MCP-1, ANG-2, FGF, и HGF код стромалних ћелија ММ пацијената. Испитивањем имунофенотипа уочено је веће присуство CD4+CD25+Foxp3+ и CD8+CD25+Foxp3 ћелија у коштаном сржи у односу на периферну крв код ММ пацијената. Насупрот томе, полиморфонуклеарне мијелоидне CD14-CD11b+HLA-DR^{low} ћелије биле су мање заступљене у коштаном сржи него у периферној крви, док је дистрибуција фенотипа канцерских матичних ћелија, CD138+CD38+CD34+CD24+ била је већа у коштаном сржи него у крви пацијената. Добијени налази указују на повезаност инфламаторног контекста и линијске опредељености матичних ћелија ендостеалне нише новодијагностикованих ММ пацијената који могу бити од значаја за дефинисање прогностичких фактора код ММ.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (Уговор #451-03-136/2025-03/200015).

Pilosibacter производи бутират глутаратним путем и регулише цревну хомеостазу *in vitro*

**Александар Бисенић¹, Стефан Јаковљевић¹, Душан Радојевић¹,
Христина Митровић¹, Емилија Брдарић¹, Сергеј Томић², Мирослав Динић¹,
Наташа Голић¹, Јелена Ђокић¹**

1 Одељење за микробиологију и биологију биљака, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, Србија;

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

Продукција бутирата је једна од најважнијих функција микробиоте црева са директним ефектом на хомеостазу црева, пре свега на одржавање интегритета цревне баријере и регулацију имунског одговора. Иако је ферментација угљених хидрата доминантан пут синтезе бутирата, пут ферментације аминокиселина је познат, али значајно мање испитан, и бактерије које на овај начин производе бутират су слабо окарактерисане. Изолат NGB245, пореклом из фецеса здравог донора, идентификован је као нова врста рода *Pilosibacter*. Комбинацијом експерименталног приступа, компаративне геномике и праћења у метагеномима показали смо да је продукција бутирата у *Pilosibacter* врстама примарно повезана са ферментацијом глутамата преко 2-хидроксиглутаратног пута. Геноме рода *Pilosibacter* одликује низ адаптација повезаних са усвајањем различитих облика глутамата, као и путеви који обезбеђују његову ферментацију, поред смањеног капацитета за ферментацију угљених хидрата. Анализа 142 фекална метагенома здравих испитаника из више популација показала је скоро универзалну распрострањеност врста *Pilosibacter*, при чему се овај род издваја као главни таксономски носилац синтезе бутирата посредоване глутаратним путем у цревима људи. У *in vitro* Сасо-2/РВМС моделу интестиналне инфламације, NGB245 је показао способност очувања интегритета епителне баријере и потенцијал за модулацију имунског одговора ка имунорегулаторном профилу. Ови резултати представљају прве налазе ове врсте за род *Pilosibacter* и показују да је реч о високо распрострањеном таксону, примарном носиоцу глутаратним путем посредоване синтезе бутирата у људским цревима, са потенцијално важном улогом у одржавању цревне хомеостазе.

Финансирање: Истраживање је подржано од стране Фонда за науку Републике Србије, у оквиру програма ИДЕЈЕ (7744507, NextGenBiotics), и Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-66/2024-03/200042).

Улога хуморалног и инфламаторног имунског одговора саливе на *Candida albicans* у каријесе раног детињства

**Катарина Бојић¹, Гаврило Брајовић¹, Весна Илић², Сергеј Томић³,
Јелена Јулоски¹, Биљана Ристић², Рајна Минић⁴,
Ирина Масловарић², Маријана Ковачић²**

1 Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду,

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

3 Институт за примену нуклеарне енергије ИНЕП, Универзитет у Београду,

4 Институт за вирусологију, вакцине и серуме «Торлак», Београд

Каријес раног детињства (КРД) представља мултифакторско обољење повезано са дисбиозом оралне микробиоте и измењеним имунским одговором домаћина. Улога хуморалног имунитета и инфламаторних цитокина, у КРД још увек није у потпуности разјашњена. Циљ овог истраживања био је да се испита повезаност између нивоа IgG и његових поткласа специфичних за *Candida albicans*, као и цитокинског профила у саливи деце са КРД у односу на здраву контролну групу. Студија је обухватила децу са КРД (50 испитаника) и здраву контролну групу (45 испитаника) код којих су одређивани титар и авидитет IgG и његових поткласа (IgG1–IgG4) у саливи. Поред тога код 16 испитаника са КРД и 16 испитаника који су чинили здраву контролу одређен је панел цитокина у саливи.

Статистичка анализа укључивала је непараметријске тестове и Спирманову корелацију. У групи деце са КРД уочен је значајно виши титар IgG2 у поређењу са контролом ($p < 0,05$), док за остале IgG поткласе, укупни IgG и авидитет нису утврђене значајне разлике. Такође, нивои проинфламаторних цитокина IL-6, IL-8 и IL-17 били су значајно повећани код деце са КРД ($p < 0,05$). Утврђена је позитивна корелација између IL-6 и IL-8, као и између IL-8 и IgG2. Добијени резултати указују на истовремену активацију инфламаторног и хуморалног имунског одговора у КРД. Повећани нивои IgG2, заједно са повишеним IL-6, IL-8 и IL-17, сугеришу међусобну повезаност имунског одговора и дисбиозе оралног микробиома.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-33/2026-03/200015)

Клинички значај антинеутофилних цитоплазматских антитела (ANCA): приступ у диференцијалној дијагнози

Бранка Боначи-Николић

Клиника за алергологију и имунологију УКЦС, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Антинеутофилна цитоплазматска антитела (ANCA) су специфична за протеазе и ензиме неутрофила (протеиназу 3-PR3, еластазу-EL, мијелопероксидазу-MPO) или катјонске протеине (лактоферин-LF и бактерицидни протеин који повећава пермеабилност-BPI). PR3 или MPO-ANCA су серолошки маркери идиопатских ANCA-асоцираних васкулитиса (AAV). Међутим, неке хроничне инфекције, леком изазвани васкулитиси (LIV) и болести везивног ткива (BVT) могу бити ANCA-позитивни и могу клинички да личе на идиопатске AAV. Такође, ANCA хетерогене специфичности су маркери инфламаторних болести црева (IBD). Анализиран је значај моно/полиспецифичних и авидитет ANCA, присуство других аутоантитела, компоненте комплемента и активности деоксирибонуклеазе I у диференцијалној дијагнози AAV од других ANCA-асоцираних болести. Од јануара 2018.год.-децембра 2022.год. присуство ANCA одређено је методом IIF и ELISA у серуму 15.112 пацијената. Подаци су анализирани помоћу SPSS софтвера. 193/15112 (1,3%) пацијената било је ANCA-позитивно: AAV N-40, IBD N-48, аутоимуни хепатитис N-19, LIV N-17, BVT N-28 и хроничне инфекције N-41 изазване бактеријама *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycobacterium tuberculosis* и вирусом хепатитиса-C. ANCA-позитивни пацијенти са хроничним грам-позитивним бактеријским инфекцијама (најчешће субакутни-бактеријски ендакардитис) имали су у односу на AAV чешће истовремено PR3/MPO-ANCA, антинуклеарна (ANA), антикардиолипнска, криоглобулине и ниску концентрацију C3 и/или C4 ($p < 0,01$). У поређењу са идиопатским AAV, LIV је чешће имао полиспецифична ANCA (анти-MPO, EL, PR3) и ниску активност деоксирибонуклеазе I ($p < 0,01$). 28% пацијената са системским еритемским лупусом (SLE) је ANCA-позитивно, најчешће анти-LF, MPO или EL. Ниво LF-ANCA је у позитивној корелацији са SLEDAI-2K, анти-dsDNA и анти-C1q ($p < 0,01$), док су C3 и C4 у негативној корелацији ($p < 0,05$). Авидитет LF-ANCA од 31,35% има високу сензитивност и специфичност за SLE нефритис. Мултиспецифична BPI-ANCA су удружена са улцерозним колитисом/примарни склерозирајући холангитис или хроничним грам-негативним инфекцијама (*Klebsiella*, *P. mirabilis* или *E. coli*). Моноспецифична BPI-ANCA су удружена са хроничним *Pseudomonas aeruginosa* или *Mycobacterium tuberculosis* инфекцијама. PR3-ANCA и MPO-ANCA су серолошки маркери идиопатских AAV, али интерпретација позитивног налаза захтева разматрање леком или инфекцијом индукованог обољења, SLE и IBD. Моно или полиспецифичност (ANCA-профил), концентрација, авидитет ANCA, уз друге биомаркере (активност деоксирибонуклеазе I, ANA, кардиолипнска антитела, криоглобулине, C3, C4), може помоћи у диференцијалној дијагнози, процени екстензивности болести, као и у адекватној терапији.

Финансирање: пројекат Министарства науке РС број 175065

SSL7 based capture for IgA quantification with in-house ELISA and analysis of total IgA levels in a population of suspected atopic individuals

Nikolina Jezdimirović¹, Milan Prodanović¹, Elena Sedova¹, Gordan Blagojević¹, Irena Živković¹, Rajna Minić¹

¹ Institute of Virology, Vaccines and Sera, Torlak

Within this work we evaluated the usage of a particular, recombinantly produced, allelic isoform of *Staphylococcus aureus* protein called Staphylococcal superantigen like 7 (SSL7) protein as a capture reagent for total serum IgA quantification in ELISA. The protein was expressed in *Escherichia coli* in the soluble form with histidine based removable purification tag.

The SSL7 protein was used at a concentration of 5 µg/ml, for plate coating. As detection commercial biotin labeled anti-human IgA antibody was used, coupled with streptavidin peroxidase. As standard, pooled human serum sample with IgA level determined at certified diagnostic laboratory was used.

The newly developed method for IgA quantification was applied on a sample of 182 individuals referred for allergy testing. Mean age of the patients was 18.4 ± 17.0 . The ratio of male to female was 1.7. Mean value of IgA was 2.4 ± 1.3 mg/ml. Pearson's correlation coefficient for age versus IgA levels was 0.615, $p = 2.434 * 10^{-20}$, while Spearman's correlation coefficient was 0.699, with $p = 5.277 * 10^{-28}$. The obtained positive correlation confirmed the dependence of serum IgA concentration on age, as reported r values in pediatric/adolescent reference interval studies typically fall in the range of $r = 0.4-0.7$.

So far, the comparison of the applied methodology with one external laboratory revealed a coefficient of determination of 0.9. Future work will involve polishing of the methodology, and larger scale comparisons with multiple laboratories, together with the effort to replace commercial anti-human IgA antibody with another recombinantly produced protein.

Funding: This work was supported by the Ministry of Science, Technological Development, and Innovations of The Republic of Serbia, Grant No 200177 (Contract No 451-03-136/2025-03/20177). Our study aligns with "Good Health and Well Beings" (Goal 3) of The 2030 United Nations Agenda for Sustainable Development (available at <https://sdgs.un.org/goals/goal3>).

Фрагилност ћелија хроничне лимфоцитне леукемије и MICL индекс као потенцијални показатељи прогнозе болести

**Иван Станојевић^{1,2}, Ивана Мајсторовић¹, Милица Ђуђуз Јокић¹,
Јована Маринковић^{1,2}, Јована Бараћ^{1,2}**

1 Институт за медицинска истраживања ВМА МО, Црнотравска 17, Београд,

2 Медицински факултет ВМА МО УО, Црнотравска 17, Београд

Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) најчешћа је леукемија одраслих, са инциденцом од 4,6/100.000 становника годишње. Детекција лаких ланаца имуноглобулина корисна је за потврду клоналности у дијагностици ове болести. Двоструко испирање узорака периферне крви (ПК) оболелих, пре имунофенотипизације ћелија, а у циљу уклањања неспецифично везаних цитофилних антитела из плазме и демаскирања лаких ланаца, може утицати на губитак детектованих ХЛЛ ћелија. Циљ истраживања био је испитивање повезаности губитка ХЛЛ ћелија, израженог индексом њиховог релативног губитка (*Manipulation Induced Cell Loss - MICL*), са терапијским статусом пацијената, као и потенцијални значај индекса MICL као показатеља клиничког тока болести.

У двогодишњем периоду (2024-2025), узорци ПК 24 пацијента оболела од ХЛЛ анализирани су проточном цитометријом, пре и после двоструког испирања. Пацијенти су стратификовани према статусу лечења (са и без терапије) и према фрагилности ћелија (стабилне vs. фрагилне ћелије; *Cut off* вредност - 3% губитка). Статистичка обрада података урађена је применом χ^2 , *Wilcoxon matched-pairs* тестова и ROC анализе.

Након двоструког испирања узорака ПК уочено је значајно смањење удела ХЛЛ ћелија ($p=0,0001$), доминантно у групи пацијената без терапије ($p=0,0002$), док код пацијената на терапији овај губитак није забележен ($p>0,9999$). Додатном анализом показана је значајна повезаност између присуства фрагилних ХЛЛ ћелија и статуса лечења. У групи фрагилних ћелија није идентификован ни један пацијент на терапији ($p = 0,0262$). Такође, индекс MICL је показао добру дискриминаторну способност у односу на статус лечења ($AUC = 0,8445$; специфичност 85,71%; сензитивност 76,47%; *Youden* индекс 0,6218 за MICL > 0,5).

Добијени резултати указују на значај протокола припреме узорка ПК у детекцији лаких ланаца код оболелих од ХЛЛ и његову потенцијалну улогу у одређивању фрагилности ХЛЛ ћелија. Већа биолошка фрагилност узорка (већи индекс MICL) чешће је уочена код пацијената који не захтевају терапију, што указује на потенцијал овог цитометријског индекса као новог биомаркера и могућег показатеља повољнијег клиничког тока ХЛЛ.

Финансирање: ВМА Београд, рутинска дијагностика.

Избор методе за поучавање НК ћелија

Владимир Јуришић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

НК ћелије имају важну улогу у регулацији тумора током метастазирања јер лизирају туморске ћелије после промене односа активационих и инхибиторних рецептора што је потпуно другачије од механизма Т цитотоксичних лимфоцита. Проучавање НК ћелија је занимљиво са више аспеката и повезано је са напретком имунолошких метода. Постоји могућност одређивања само броја НК ћелија или њихових рецептора помоћу проточне цитометрије, али и испитивања њихове функције, што се заснива на кокултурама циљних и ефекторских ћелија. За испитивање функције НК ћелија користи се тест заснован на обележавању циљних ћелија радиоактивним хромом чија се активност касније одређује на сцинтилационом бројачу. Избор методе која користи радиоактивни хром је златни стандард, јер ова метода показује укупан ефекат НК ћелија да лизирају туморске циљне ћелије у култури. Кинетика промена у циљним ћелијама може се анализирати на основу ослобађања радионуклида или унутар ћелијских ензима како би се избегла употреба радиоактивних изотопа. Примена ензимских тестова захтева математичку корекцију, будући да култивисане ћелије пацијената показују промене у поређењу са здравим лимфоцитима у кокултурама. Резултати испитивања код тумора показују значајно смањење броја НК ћелија, смањење рецептора за активацију и смањење производње цитокина из НК ћелија у зависности од клиничког стадијума болести ($p < 0,05$). Корелација између различитих тестова је статистички високо значајна. Ипак, уколико се само проточном цитометријом анализирају НК ћелије и одреди њихов секреторни потенцијал, или експресија појединих молекула (CD107) онда се њихова функција не може прецизно утврдити иако промене корелирају са одговором на терапију. Испитивање Bright и Dim рецептора на популацији НК ћелија, посебно код трансплантације матичних CD34 ћелија, даје нам добар увид у диференцијацију и развој НК ћелија из калема донора после спроведене трансплантације код болесника са хематолошким малаиџнетитима и показује кинетику регенерације коштане сржи. Дакле, примена различитих метода анализе НК ћелија помаже не само у разумевању физиологије НК ћелија већ и праћењу лечења пацијената са различитим врстама тумора.

Време је за прецизнију и широко доступну лабораторијску дефиницију метаинфламације на континууму болести повезаних са гојазношћу

Ивица Петровић¹ Александар Ђукић¹²

¹ Катедра за Патолошку физиологију, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

² Универзитетски Клинички Центар, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

Метаинфламација се дефинише као инфламација ниског степена узрокована прекомерном исхраном и гојазношћу. Ово хронично стање је повезано са дисфункцијом адипоцита, оштећеном секрецијом адипокина и развојем инсулинске резистенције, што је главна основа за даљи развој дисгликемије и хипергликемије. Недавно је покренуто неколико иницијатива за промену парадигме у вези са повећањем фокуса на препознавање и што раније лечење гојазности као и на фокусирање на раније препознавање патолошких процеса код сложених болести кардиоваскуларног система у почетних поремећаја метаболизма глукозе, што би омогућило рано откривање поремећаја и примарну превенцију озбиљних кардиоваскуларних исхода. До сада је метаинфламација углавном дефинисана концентрацијом серумског Ц-реактивног протеина, али и различитим индексима са различитим успехом, углавном због специфичних промена у броју крвних зрнаца повезаних са хроничним током овог тињајућег стања. Наши резултати су показали супериорност нашег новопредложеног МетаЛГИ скорa у препознавању изражене метаинфламације код пацијената са метаболичким синдромом, у поређењу са претходним предлозима. Поред тога, наш предлог за нову, широко доступну лабораторијску дефиницију метаинфламације показао је супериорност у идентификацији пацијената са повећаним бројем тромбоцита, који су све важнији у испреплетеним процесима инфламације и кардиоваскуларне тромбозе. Такође, наш резултат је показао супериорност у идентификацији пацијената са повећаним оптерећењем β -ћелија у поређењу са претходним предлозима.

Финансирање: истраживање је финансирано од стране Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу ЈП 01/23.

HLA-A, -B и -DRB1 алели и хаплотипови као потенцијални фактори ризика и заштите у акутној мијелоидној леукемији

Качаки Н., Јовановић Б., Благојевић Г., Стефановић Д., Андрић Ж.

Одељење за типизацију ткива, Институт за трансфузију крви Србије

Акутна мијелоидна леукемија (AML) је агресивна хематолошка малигна болест коју одликује неконтролисана пролиферација незрих мијелоидних ћелија у коштаном сржи, што доводи до поремећаја нормалне хематопоезе. Упркос савременим терапијским приступима, AML остаје изазов због високе стопе релапса и неповољне прогнозе. Досадашња истраживања указују на могућу повезаност између хуманих леукоцитних антигена (HLA) и AML. Запажено је да варијације у овим генима могу утицати на имунски одговор, посебно у препознавању и елиминацији малигно трансформисаних ћелија. Резултати су често хетерогени, што указује на потребу за додатним истраживањима како би се разјаснила њихова улога у патогенези AML. Циљ рада је установити учесталост HLA алела и хаплотипова код оболелих од AML, и анализирати њихову потенцијалну повезаност са предиспозицијом за болест, и могуће заштитне улоге одређених алела. Ретроспективном анализом обухваћено је 442 болесника и 224 здраве особе. Узорци ДНК су изоловани ручном методом (Qiagen) и аутоматском (Maxwell). Типизација HLA је рађена PCR (реакција ланчаног умножавања ДНК) методом уз употребу олигонуклеотидних проба специфичних за секвенцу (PCR-SSO, One Lambda) и прајмера специфичних за секвенцу (PCR-SSP, Olerup), у складу са протоколима произвођача. Укупно је идентификовано 111 алела код пацијената и здравих особа, а најчешће заступљени алели (изнад 10%) су: HLA-A02:01 (27,60% vs 27,23%), A01:01 (14,25% vs 12%), A03:01 (13,80% vs 8,48%), A24:02 (11,76% vs 8%), B51:01 (11% vs 13%), DRB111:04 (12,89% vs 5,35%), DRB1*16:01 (12% vs 10,71%). Најчешће заступљени хаплотипови у AML и контролној групи су: HLA-A01:01-B08:01-DRB103:01 (4% vs 5%), HLA-A33:01-B14:02-DRB101:02 (2,2% vs 2,2%), HLA-A02:01-B44:02-DRB116:01 (1,75% vs 2,2%) и HLA-A02:01-B51:01-DRB116:01 (1,75% vs 2,2%). Постоји статистички значајна разлика код пацијената за алеле HLA-A03:01 ($p=0,04$) и HLA-DRB111:04 ($p=0,003$). Хаплотип HLA-A02:01-B51:01-DRB111:04 је повезан са повећаним ризиком од AML ($p=0,03$), док у контролној групи потенцијални протективни ефекат показује хаплотип HLA-A03:01-B07:02-DRB115:01 ($p=0,05$). Даљим студијама, на већем броју болесника, показао би се утицај HLA алела и хаплотипова на AML, као и лоцирање гена подложности.

Genetic Architecture of Immune Disorders

Dusan Bogunovic

Columbia University, NY, NY, USA

Humans are fundamentally disomic: at birth, all nucleated cells carry 22 pairs of autosomes and one pair of sex chromosomes, with one set inherited from each parent. Traditionally, it has been assumed that both alleles of autosomal genes are expressed equally within a given cell. This Mendelian framework has guided the interpretation of genetic variation for over a century, leading to the classification of disease-causing variants as either dominant or recessive.

To account for the observation that some individuals carrying pathogenic variants remain unaffected, the concept of “penetrance” was introduced. Variation in penetrance is often attributed to environmental influences, polygenic background, or somatic mosaicism, albeit with limited proof. However, emerging evidence points to an additional layer of regulation: autosomal random monoallelic expression (aRMAE). In this phenomenon, one parental allele is preferentially or exclusively expressed in a subset of cells, resulting in cellular heterogeneity despite an identical underlying genotype. aRMAE provides a compelling mechanistic explanation for incomplete penetrance in an increasing number of genetic disorders.

Циљана елиминација алерген-специфичних CD4⁺ Т ћелија помоћу пептид-HLA класе II CAR NK-92 ћелија

Исидора Протић-Росић^{1,2}, Маја Забел¹, Бернхард Крацер¹, Мирјам Шар¹, Себастијан Шпрингер³, Винфрид Ф. Пикл^{1,4}

1 Институт за имунологију, Центар за патофизиологију, инфектологију и имунологију, Медицински универзитет у Бечу, Беч, Аустрија;

2 Хемијски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

3 Универзитет Конструктор Бремен, Бремен, Немачка;

4 Карл Ландштајнер Универзитет здравствених наука, Кремс, Аустрија;

Учесталост IgE-посредованих алергија у свету је у порасту. Art v 1 је главни алерген полена пелина. Art v 1_{23,36} је имунодоминантни Т ћелијски епитоп овог алергена који се Т ћелијама приказује у контексту HLA-DR1 молекула. С обзиром на централну улогу алерген-специфичних Т ћелија у алергијском одговору, који на крају доводи до продукције IgE, поставили смо хипотезу да би селективно циљање ових ћелија могло да ублажи прогресију болести и смањи алергијске манифестације. У том циљу развијен је и испитан химерни антигенски рецептор (CAR) заснован на комплексу пептид-HLA класе II у *in vitro* и *in vivo* условима. Рецепторски домен CAR-а чини молекул HLA-DR1, коме је N-терминални део β-ланца или ковалентно повезан са пептидом Art v 1_{23,36} (Art v 1_{23,36}::HLA-DR1::CAR), или није повезан са њим (HLA-DR1::CAR), или садржи природни β-ланцац HLA-DR1 (HLA-DR1wt). У друга два случаја је неопходно егзогено пуњење пептидом Art v 1_{23,36}. NK-92 ћелије су стабилно трансдуковане овим конструктима заједно са HLA-DR1 α-ланцем, који је био фузионисан или нефузионисан са CAR сигналним доменима, а правилна експресија хетеродимера на површини ћелија потврђена је проточном цитометријом. Цитотоксичност модификованих NK-92 ћелија одређена је ⁵¹Cr тестом, користећи трансгене мишије CD4⁺Т ћелије које експримирају TCR специфичан за Art v 1_{23,36} као циљни молекул. Изузетно, Art v 1_{23,36}::HLA-DR1::CAR NK-92 ћелије показале су снажну цитотоксичност у целом опсегу тестираних односа ефектор:мета, достижући до 70% специфичне лизе, што је значајно више у односу на 45% лизе постигнуте са HLA-DR1::CAR NK-92 ћелијама егзогено напуњених пептидом. Да би се проценила неспецифична лиза, мишији спленцити су стимулирани суперантигенима и коришћени као циљне ћелије. Лиза циљаних ћелија посредована Art v 1_{23,36}::HLA-DR1::CAR NK-92 била упоредива са лизом немодификованих NK-92 ћелија. *In vivo* ефекат Art v 1_{23,36}::HLA-DR1::CAR је тестиран на NSG мишевима и показао је троструко смањење броја циљаних алерген-специфичних Т ћелија 24 сата након апликације Art v 1_{23,36}::HLA-DR1::CAR NK-92. Ови резултати указују на потенцијал платформе зацнованих на пептид-HLA CAR ћелијама за антиген-специфичну елиминацију патогених Т ћелија у реакцијама преосетљивости као што су алергије, али и у аутоимуним болестима, отварајући пут ка персонализованим имунотерапијама.

Финансирање: Danube Allergy Research Cluster 2.0 (Danube ARC), финансиран од стране покрајине Доња Аустрија и Медицинског универзитета у Бечу, Аустрија.

Делеција ST2 ублажава акутно оштећење желуца кроз модулацију NF-κB и NLRP3 сигналних путева

**Ирфан Ђоровић^{1,2}, Јелена Пантић¹, Исидора Станисављевић¹,
Слађана Павловић¹, Иван Јовановић¹, Гордана Радосављевић¹,
Бојана Симовић Марковић¹**

¹ Центар за молекуларску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу,

² Интерно одељење, Општа болница Нови Пазар

IL-33/ST2 осовина има двојаку имуномодулаторну улогу у мукозним ткивима, али њен значај у улкусној болести желуца није довољно разјашњен. У овом истраживању испитиван је утицај делеције ST2 на патогенезу акутног оштећења желуца изазваног једнократном применом 80% етанола, оралном гаважом, коришћењем BALB/c *wild-type* (WT) и ST2 *knockout* мишева (ST2^{-/-} на BALB/c подлози). Анализирани су макроскопски степен оштећења и патохистолошке промене, одређиване су концентрације цитокина у хомогенатима ткива желуца и серумима животиња, као и фенотип и функционални капацитет инфламацијских ћелија у ткиву желуца. Експресија гена и протеина процењивана је методама qPCR и имунохистохемије, док је рекомбинантни IL-33 интраперитонеално апликован ради додатне валидације улоге IL-33/ST2 осовине. Резултати показују да делеција ST2 значајно смањује макроскопско и хистолошко оштећење слuzнице желуца код етанолом третираних животиња инхибицијом NF-κB и NLRP3 сигналних путева. Наведени ефекат је праћен значајно мањим бројем инфламацијских ћелија и то Ly6G⁺ неутрофила који продукују TNF-α, IL-1β и IFN-γ, F4/80⁺ макрофага који продукују IL-1β, активираних CD11c⁺CD86⁺ и IL-12 продукујућих дендритских ћелија, као и тип 1 цитотоксичних CD8⁺ лимфоцита у ткиву желуца. Уз то, уочена је смањена инфилтрација SiglecF⁺IFN-γ⁺ еозинофила и Lin⁻GATA3⁺ ILC2 које продукују IL-4 и IL-13 код ST2^{-/-} у поређењу са WT животињама. Такође, делеција ST2 ограничава апоптозу епителних ћелија, док примена егзогеног IL-33 погоршава оштећење слuzнице желуца, потврђујући патогену улогу IL-33/ST2 осовине. Добијени резултати указују да недостатак ST2 гена ублажава акутно оштећење желуца и да циљање IL-33/ST2 осовине представља потенцијално обећавајућу стратегију за лечење улкусне болести желуца.

Истраживање је финансирано средствима Јуниор пројекта Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (ЈП06/23).

Антиген-специфична тренирана имуност: интеракција између ефеката ВСГ и бета-глюкана на мијелоидне прекурсоре у коштаном сржи

**Ивана Анђеловић¹, Ивана Ђурувија¹, Радмила Миљковић¹, Ивана Пријић¹,
Марко Васић¹, Николина Јездимировић¹, Вељко Благојевић¹**

¹ Институт за вирусологију, вакцине и серуме "Торлак", Београд

BCG вакцина и бета-глюкан су добро утврђени индуктори трениране имуности, облика урођене имунске меморије. Иако оба изазивају дугорочно функционално репрограмирање мијелоидних ћелија, њихови основни механизми и временска динамика остају недовољно разумљиви. Тренирани имунитет је индукован мужјацима BALB/с мишева интравенозном применом ВСГ-а (*Mycobacterium bovis Pasteur 1173P2*). Ћелије коштане сржи су изоловане 7 и 14 дана након имунизације и трениране *in vitro* са ВСГ-ом или бета-глюканом пре диференцијације са М-CSF-ом и поларизације (M1: LPS/IFN γ ; M2: IL-4/IL-13). Присуство бактерија је потврђено PCR-ом, функционално репрограмирање NBT тестом након стимулације са РМА и зимосаном, а експресија површинских маркера цитофлуориметријом. У оба временска периода, целуларност коштане сржи била је повећана код имунизованих мишева, са стабилним присуством бактерија. Ћелије коштане сржи ВСГ-имунизованих мишева показале су значајно повећану производњу супероксида. M1 поларизација је повезана са повећаном експресијом CD14 и TLR2 и смањеном TLR4, а M2 са умереним повећањем CD11b. *In vitro* тренинг је открио временски зависне разлике: у 7. дану, оба индуктора су ублажила M1-асоцирану експресију CD14 и TLR2, при чему је ВСГ имао јачи ефекат; у 14. дану, ВСГ је даље смањио ову експресију, док су ефекти бета-глюкана остали непромењени. Ови прелиминарни налази указују на различита и временски зависна дејства ВСГ-ом и бета-глюканом индукованог тренираног имунитета на мијелоидне прекурсоре коштане сржи.

Финансирање: истраживање је подржано средствима Министарства Науке, Технолошког развоја и Иновација (451-03-33/2026-03/200177), као и САИГЕ националног пројекта.

Алфа-кетоглутарат потенцира IL-1 β и IL-10, модулацијом редокс метаболизма, односно аутофагије, у мијелоидним супресорским ћелијама

**Лука Павловић¹, Марина Бекић¹, Маријана Милановић², Јелена Ђокић³,
Марија Стојадиновић⁴, Миодраг Чолић^{2,5,6}, Сергеј Томић¹**

1 Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду,

2 Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране,

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

4 Хемијски факултет, Универзитет у Београду,

5 Српска академија наука и уметности,

6 Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву

Алфа-кетоглутарат (α KG) као кључни метаболит Кребсовог циклуса се интензивно испитује у имунотерапији тумора због снажаног ефекта на метаболичке процесе и модулацију генске експресије у ћелијама тумора. Међутим, његови ефекти на мијелоидне супресорске ћелије (MDSC), кључне имunosупресивне ћелије туморског микроокружења, још увек нису у потпуности разјашњени. Користећи *in vitro* модел GM-CSF/IL-6-индукованих MDSC моноцитног порекла (moMDSC) смо показали да нетоксичне дозе неестерификованог α KG доводе до експанзије CD14⁺HLA-DR^{-low} moMDSC и потенцијације њиховог супресивног фенотипа, праћеног повећаном експресијом ILT-4 и IL-10 и снажнијом супресијом Th1 одговора. Међутим, уочено је да moMDSC третиране са α KG снажно продукују IL-1 β након стимулације LPS-ом, и потенцирају експанзију Th17 ћелија. Овакав проинфламаторни потенцијал α KG је био посредован активацијом оксоглутаратног рецептора (OXGR1), смањеном фосфорилацијом Erk1/2 и Akt, смањеном нуклеарном транслокацијом NRF-2, смањеним односном оксидативне фосфорилације и гликолизе, као и повећањем експресије HIF-1 α и продукције ROS; а специфично је блокиран помоћу малих интерферирајућих РНК (siRNA) за OXGR1 достављених у moMDSC помоћу липидних наночестица (LNPs). Појачана способност α KG-moMDSC да инхибирају пролиферацију Т ћелија и индукују конвенционалне FoxP3⁻ регулаторне Т ћелије није зависило од OXGR1 сигналног пута, већ од α KG-ом потенциране аутофагије и повећане продукције IL-10, а ефекат је био успешно блокиран помоћу LNP са siRNA за Atg5. Atg5 није био неопходан за повећање експресије ILT-4 на moMDSC, али је ипак био кључан за IL-10-зависну индукцију FoxP3⁻ регулаторних Т ћелија, као и за OXGR1/ROS-посредовану индукцију Th17 ћелија. Наши резултати указују на то да α KG активира више сигналних путева у moMDSC, истовремено потенцирајући проинфламацијске и имunosупресивне механизме ових ћелија, што потенцијално може допринети развоју хроничне инфламације и нежељених ефеката приликом његове примене као суплемента у имунотерапији тумора.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије, уговори број: 451-03-68/2026-14/200042 и 451-03-68/2026-14/200019; Фонд за науку Републике Србије, програм ПРОМИС, пројекат бр. 6062673, „Nano-MDSC-Thera“, и SAIGE Proof-of-Concept пројекат „NanoTarget“.

Улога макроаутофагије у регулацији интрацелуларне испоруке iRNK и инфламације индуковане липидним наночестицама

**Емина Милошевић¹, Верица Пауновић¹, Александар Паунић¹,
Александра Аничин¹, Тамара Мартиновић², Марко Панић⁴, Ивана Лукић⁴,
Лука Драгачевић⁴, Милан Којић⁴, Ђура Накарада³, Александра Павићевић³,
Милош Мојовић³, Владимир Трајковић¹, Марина Стаменковић¹**

1 Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија,

2 Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд, Србија,

3 Факултет за физичку хемију Универзитета у Београду, Београд, Србија,

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

Вакцине базиране на технологији информационе РНК (iRNK) у липидним наночестицама (LNP) су свестрана технологија за вакцинацију и имунотерапију. Иако су за ефикасност ових вакцина кључни њихово интрацелуларни транспорт и активација урођене имуности, у којима макроаутофагија (аутофагија) има фундаменалан значај, допринос аутофагије у испоруци iRNK-LNP адјувантном дејству није у потпуности разјашњен. Зато смо испитивали улогу аутофагије у ћелијској обради, експресији антигена и инфламаторном одговору индукованом путем LNP-iRNK користећи моноцитну линију THP-1 као модел.

Индукција аутофагије је утврђена конверзијом LC3-I у LC3-II и повећањем аутофагног флукса. Конфокалном микроскопијом је детектована колокализација LNP са LC3B-позитивним аутофагозомима, а електронском микроскопијом присуство везикула са двослојном мембраном које су садржале златом обележене LNP. Фармаколошка и генетска модулација аутофагије показале су да инхибиција аутофагије услед третмана хлорокином или утишавањем ATG16 не смањује значајно експресију iRNK, док је индукција аутофагије пептидом Tat-BCN1 појачала експресију антигена. Аутофагија индукована са iRNK-LNP такође је допринела и инфламаторном одговору јер је уочено повећање експресије гена за IL-1 β , TNF, CXCL10 и CXCL8.

Ови налази указују на то да би аутофагија могла да интегрише интрацелуларну испоруку и сигнализацију урођене имуности коју покрећу iRNK-LNP. Уочено повећање експресије антигена и инфламације након индукције аутофагије упућују на закључак да би оптимизација формулације LNP за ангажовање процеса аутофагије могла да побољша имуногеност и ефикасност вакцина заснованих на iRNK.

Финансирање: Фонд за науку Републике Србије, пројекат REDIRECT - Улога макроаутофагије у регулацији интрацелуларне испоруке iRNK и инфламације индуковане липидним наночестицама (бр. 11132) и Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (бр. 451-03-137/2025-03/ 200110)

Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис индукован у ДА пацова без коришћења адјуванса као модел мултипле склерозе

**Сузана Станисављевић, Милица Лазаревић, Горан Стегњаић,
Бојан Јевтић, Неда Николовски, Зорана Милосављевић, Ксенија Мирковић,
Миљана Момчиловић, Мирјана Димитријевић, Ђорђе Миљковић**

Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за републику Србију, Универзитет у Београду

Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) се преко 90 година користи као ани-мални модел који доприноси разумевању патогенезе мултипле склерозе и истраживању тера-пија за ову болест. Међутим, коришћење комплетног Фројндовога агенса у индукцији болести, које је је уведено пре скоро 80 година и које је стандард у највећем броју протокола који се тренутно користе у истраживањима, доводи до проблема у транслацији сазнања са модела на људе. Као основни проблем постоји успостављање имунског одговора специфичног за антигене микобактерија које се користе за прављење наведеног адјуванса. Како микобактерије нису доведене у везу са патогенезом мултипле склерозе, постојање имунског одговора на антигене ових бактерија у моделу не одговара патогенези болести код људи. Такође, сам адјуванс изазива неуроинфламацију, активацију ћелија глије и изазива бол, што доводи до додатних проблема у транслацији резултата. Наша група је развила ЕАЕ који се индукује у ДА пацова имунизацијом хомогенатом кичмене мождине без коришћења комплетног Фројндовога адјуванса, или било ког другог адјуванса. Овде ће бити приказани наши резултати који указују да овај модел по-казује бројне карактеристике које га препоручују за коришћење у истраживањима везаним за мултиплу склерозу. Специфично, биће приказана детаљна фенотипска карактеризација имун-ских ћелија изолованих из централног нервног система (ЦНС), и то како кичмене мождине, тако и различитих региона мозга. Даље, биће показан одговор Т и Б лимфоцита на различите анти-гене ЦНС. Коначно, биће презентовани и резултати проучавања различитих клиничких форми болести која се уочава код ДА пацова након имунизације, а који могу помоћи разумевању раз-личитих клиничких форми мултипле склерозе. Сви ови резултати биће представљени у светлу адекватности модела за проучавање мултипле склерозе и наших тренутних планова за даља истраживања.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-33/2026-03/ 200007)

Имунске ћелије плућа имају активну улогу у патогенези аутоимуности усмерене против централног нервног система

Горан Стегњаић, Ксенија Мирковић, Бојан Јевтић, Сузана Станисављевић, Неда Николовски, Зорана Миловасљевић, Миљана Момчиловић, Мирјана Димитријевић, Ђорђе Миљковић, Милица Лазаревић

Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за републику Србију, Универзитет у Београду

Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) је модел аутоимуности усмерене против централног нервног система (ЦНС). Овај модел се показао корисним за разумевање патогенезе мултипле склерозе и истраживање терапија за ову болест. У нашем раду смо користили ЕАЕ индукован у ДА пацова хомогенатом кичмене мождине како бисмо испитали улогу имунских ћелија плућа у аутоимунском одговору против ЦНС. Имунске ћелије плућа изоловане су из пацова у индуктивној фази болести и анализирани проточном цитофлуориметријом. Утврђено је да се број имунских ћелија плућа повећава у односу на неимунизоване пацове петог дана након имунизације. Број CD4 и CD8 Т лимфоцита је такође био повећан. Такође, показало се да имунске ћелије плућа имунизованих, али не и неимунизованих пацова, ефикасно одговарају на мијелин олигодендроцитни гликопротеин *ex vivo*. Како би испитали могућност модулације ЕАЕ деловањем на имунске ћелије плућа, имунизовани пацови су третирани различитим агенсима интратрахеално током индуктивне фазе болести. Третман липополисахаридом, неомицином, као и дериватом триптофана ИТЕ, довео је до смањења клиничких параметара ЕАЕ, као што су кумулативни и просечни клинички скор. Добијени подаци јасно указују да би имунске ћелије плућа могле да имају значајну улогу у патогенези ЕАЕ. Наша даља истраживања усмерена су ка испитивању ћелијских и молекулских механизма одговорних за запажену модулацију аутоимунског одговора усмереног против ЦНС деловањем на имунске ћелије плућа.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-33/2026-03/ 200007)

Миноциклин остварује антиенцефалитогено дејство
ограничавајући CD4⁺CD11b⁺ ћелије

**Зорана Миловасљевић, Сузана Станисављевић, Милица Лазаревић,
Горан Стегњаић, Неда Николовски, Ксенија Мирковић, Ђорђе Миљковић,
Бојан Јевтић**

Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од
националног значаја за републику Србију, Универзитет у Београду

Миноциклин је тетрациклински антибиотик са израженим антиинфламаторним дејством усмереним првенствено против ћелија микроглије и макрофага. Активација Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) сматра се важном метом миноциклина. Овај лек се сматра потенцијалном терапијом за мултиплу склерозу, аутоимунску болест централног нервног система (ЦНС). Ипак, његов ефекат на аутоимунски одговор усмерен против ЦНС није у потпуности схваћен. Циљ ове студије био је да се испита потенција краткотрајне примене миноциклина при успостављеној инфламацији ЦНС. У ту сврху, коришћен је животињски модел за мултиплу склерозу, експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ), а миноциклин је примењен на врхунцу болести. Лечење је довело до пролазног смањења клиничких знакова ЕАЕ, али и до дуготрајних ефеката на исход ЕАЕ. Ефекат миноциклина на врхунцу ЕАЕ био је паралелан са инхибираном производњом азот монооксида и реактивних врста кисеоника (РВК) од стране имуних ћелија у ЦНС. Занимљиво је да је смањење било специфично за CD4⁺CD11b⁺ ћелије, јер није примећено код CD8⁺CD11b⁺ ћелија или неутрофила. Миноциклин је ефикасно смањио стварање азот монксида и РВК у макрофагима *in vitro*. Изненађујуће, овај ефекат није изостао у макрофагима добијеним од мишева који не експримирају Nrf2. Даље, инхибиција ЕАЕ је такође уочена и код мишева који не експримирају Nrf2, што потврђује идеју да активација Nrf2 није неопходна за антиенцефалитогене ефекте лека. Узети заједно, ови подаци указују на то да се корисни ефекти миноциклина у ЕАЕ првенствено заснивају на његовој способности да ограничи стварање азот моноксид и РВК у CD4⁺CD11b⁺ ћелијама ЦНС, те да је његов ефекат на ЕАЕ независан од активације Nrf2. Наши резултати поткрепљују идеју да је миноциклин валидан кандидат за даља истраживања везана за мултиплу склерозу и указују на CD4⁺CD11b⁺ ћелије као важну популацију мијелоидних ћелија које учествују у аутоимунском одговору усмереном против ЦНС.

Финансирање: Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (451-03-33/2026-03/ 200007)

Антагонизам NMDA рецептора као старосно-зависна стратегија неуропротекције у експерименталном моделу мултипле склерозе

Милица Бранковић¹, Ивана Ђурувија², Ивана Пријић², Вељко Благојевић², Биљана Буфан³, Јасмина Ђуретић⁴

1 Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду;

2 Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Београд;

3 Катедра за микробиологију и имунологију, Фармацеутски факултет – Универзитет у Београду,

4 Катедра за Патобиологију, Фармацеутски факултет – Универзитет у Београду.

Последње две деценије бележи се пораст заступљености старијих болесника са мултиплом склерозом (МС). Према подацима Интернационалне федерације за МС од 2,8 милиона људи који болују од мултипле склерозе свака десета особа има 65 година или више. Већа старосна доб у тренутку првих симптома повезује се са повећаном вероватноћом развоја прогресије независно од релапсне активности (*PIRA*). Током болести патофизиолошки процеси се мењају од активних инфламаторних ка хронично активним, споро експанзивним лезијама. Старење доводи до структурних и функционалних промена јонских глутаматних рецептора, нарочито *N*-метил-*D*-аспартат рецептора (*NMDAR*), који су експримирани како на неуронима, тако и на имунским ћелијама. Циљ овог истраживања био је да се испитају ефекти антагонизма *NMDAR* на патогенезу експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса код младих и старих пацова. Мемантин је администриран оралном гаважом током 7 узастопних дана, почевши од првог или од седмог дана након имунизације, младим (3 месеца) и старим (24 месеца) женкама пацова *Dark Agouti* соја. Мононуклеарне ћелије из кичмене мождине и дренажујућих лимфних чворова анализирани су проточном флуороцитометријом, док су мозгови коришћени за анализу експресије гена и редокс статуса. Антагонизовање *NMDAR* довело је до смањења максималног и кумулативног неуролошког скорa и нижег удела *CD4+* Т-лимфоцита у кичменој мождини старих животиња. Такође, реактивација *CD4+* Т-лимфоцита и заступљеност *IL-17+* и *IFN-γ+* популација у кичменој мождини биле су смањене код старих јединки. Забележено је повећање заступљености *CX3CR1+* микроглијалних ћелија, док су ефекти на оксидативни стрес били условљени узрастом. Укупно, резултати указују да антагонизам *NMDAR* остварује израженији терапијски ефекат код старих него код младих јединки у анималном моделу МС.

Финансирање: Ово истраживање финансирало је Министарство науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије кроз уговоре број: 451-03-33/2026-03/200161, 451-03-34/2026-03/200161, 451-03-33/2026-03/200177.

Ефекат селективне модулације $\alpha\beta$ подјединице ГАБА А рецептора у *in vitro* три-ћелијском моделу неуроинфламације заснованом на хуманим инукованим плурипотентним матичним ћелијама

Биљана Буфан¹, Ивана Катанић², Иван Јанчић¹, Тања Илић³, Бојан Марковић⁴, Ања Сантрач², Мирослав Савић²

1 Катедра за микробиологију и имунологију, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Београд;

2 Катедра за фармакологију, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Београд;

3 Катедра за фармацеутски технологију и козметологију, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Београд;

4 Катедра за фармацеутску хемију, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет, Београд

Неуроинфламација је одлика многих болести централног нервног система. Поред класичних имунолошких механизма, сигнализација посредована γ -аминобутерном киселином (ГАБА) и ГАБА А рецепторима има улогу у регулацији инфламаторних процеса и повезана је са анти-инфламаторним ефектима. Циљ ове студије је био да се испита ефекат DK-I-56-1, позитивног алостерног модулатора $\alpha\beta$ подјединице ГАБА А рецептора на неуроинфламацију у три-ћелијском моделу добијеном ко-култивацијом микроглије, астроцита и глутаматергичких неурона порекла хуманих индукованих плурипотентних матичних ћелија. Неуроинфламација је индукована симултаном стимулацијом ћелија LPS-ом (100 ng/ml) и IFN- γ (50 ng/ml). DK-I-56-1 (0,3 μ M) је додат два сата након стимулације и култивација је настављена још 14 сати. Флуоресцентно имуноцитохемијско бојење је урађено ради процене фенотипских карактеристика ћелија, а у супернатантима култура су одређиване концентрације цитокина и неуротрансмитера. У културама са DK-I-56-1, у односу на нетретиране, био је мањи проценат Iba1+ ћелија микроглије које испољавају CD86, и CCR7, а већи проценат оних које испољавају P2Y12. У културама са DK-I-56-1, унутар GFAP + подручја (астроцити), нађен је већи проценат колокализације са EAAT2, а мањи са S100B и виментином у поређењу са нетретираним културама. Такође, нађена је већа површина β III-тубулин + подручја у третираним културама у односу на нетретиране. Ове промене су праћене смањењем нивоа про-инфламаторних цитокина (TNF- α , IL-8, IL-6 и GM-CSF) у третираним културама у поређењу са нетретираним. Смањена инфламаторна сигнализација, присуство мање реактивних фенотипова астроцита и микроглије и боља структура и интегритет неурона, указују на анти-инфламаторни и неуропротективни ефекат селективне модулације $\alpha\beta$ ГАБА А рецептора.

Финансирање: Фонд за науку Републике Србије у оквиру програма ИДЕЈЕ грант бр. 7749108, *Neuroimmune aspects of mood, anxiety and cognitive effects of leads/drug candidates acting at GABA_A and/or sigma-2 receptors: In vitro/in vivo delineation by nano- and hiPSC based platform* - NanoCellEмоCог

Издаје:
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Уредник:
академик Миодраг Чолић

Технички уредник:
др Сергеј Томић

Тираж:
100 примерака

Штампа:
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

612.017(048)

НАУЧНИ скуп Светски дан имунологије (2025 ; Београд)

Научни скуп Светски дан имунологије 2026, 29. април 2026. године, Београд / уредник
Миодраг Чолић. - Београд : САНУ, 2026 (Београд : САНУ). - [28] стр. ; 21 cm

На врху насл. стр.: Одељење медицинских наука САНУ, Одбор за имунологију и алергологију
и Друштво имунолога Србије. - Тираж 100.

ISBN 978-86-6184-033-3

а) Имунологија -- Апстракти

COBISS.SR-ID 192123657

