



Одбор за имунологију и алергологију
одељења медицинских наука САНУ



САНУ
СРПСКА АКАДЕМИЈА
НАУКА И УМЕТНОСТИ

СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ

2012

ИМУНСКИ МЕХАНИЗМИ У ОЧУВАЊУ ЗДРАВЉА И У БОЛЕСТИ

Београд, 24. 04. 2012.

Друштво имунолога Србије

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ



СВЕТСКИ ДАН ИМУНОЛОГИЈЕ - 2012

24. 04. 2012.



**Свечана сала САНУ
Кнез Михајлова 35
Београд**

Издаје и штампа:



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**Одбор за имунологију и алергологију
одељења медицинских наука САНУ**

Друштво имунолога Србије

Дан имунологије 2012

**ИМУНСКИ МЕХАНИЗМИ У ОЧУВАЊУ
ЗДРАВЉА И У БОЛЕСТИ**

Организациони одбор:

Академик Веселинка Шушић

Академик Миодраг Чолић

Проф. др Милена Катарановски

Проф. емеритус др Миодраг Лукић

Проф. др Марија Мостарица-Стојковић

Проф. др Гордана Лепосавић

Научни саветник Станислава Стошић-Грујичић

Научни саветник Љиљана Софронић-Милосављевић



ПРОГРАМ

09:00 - 09:20 ОТВАРАЊЕ СКУПА

Поздравне речи радног председништва:

Веселинка Шушић, Миодраг Чолић, Милена Катарановски,
Љиљана Софронић-Милосављевић

09:20 - 10:55 АУТОИМУНСКЕ И ИНФЛАМАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Радно председништво:

Марија Мостарица-Стојковић, Миодраг Чолић

09:20 - 09:35 Делетија гена за рецептор за IL-33 (ST2) уклања урођену резистенцију VALB/C мишева на индукцију ЕАЕ подстицањем развоја проинфламаторног фенотипа антиген презентујућих ћелија.

Марија Миловановић, Владислав Воларевић, Биљана Љујић, Иван Јовановић,
Гордана Радосављевић, Небојша Арсенијевић, Миодраг Л. Лукић

09:35 - 09:50 Повишена експресија IL-10 у ЦНС-у у пацова оболелих од ЕАЕ.

Ђорђе Миљковић, Миљана Момчиловић, Јана Блажевски, Филип Петковић,
Жељка Станојевић, Марија Мостарица Стојковић

09:50 - 10:05 Праћење експресије гена у евалуацији ефеката терапије IFN- β код пацијената са мултиплом склерозом.

Емина Савић, Душан Попадић, Милош Марковић, Вера Правица, Зорица Рамић,
Јелена Друловић, Марија Мостарица Стојковић

10:05 - 10:20 Улога фактора инхибиције миграције макрофага (МИФ) у деструкцији панкреасних острваца у *in vitro* условима.

Ивана Николић, Ивана Стојановић, Тамара Саксида, Станислава Стошић-Грујичић

10:20 - 10:35 Недостатак галектина-3 убрзава експериментално индуковану гојазност и активацију NLRP3 инфламазома у Langerhans-овим острвцима.

Нада Пејновић, Јелена Пантић, Иван Јовановић, Гордана Радосављевић, Марија Миловановић, Немања Здравковић, Александар Ђукић, Небојша Арсенијевић,
Миодраг Л. Лукић

10:35 - 10:55 Дискусија

10:55 - 11:25 Пауза

11:25 - 12:45 ИМУНСКИ МЕХАНИЗМИ У ХОМЕОСТАЗИ

Радно председништво:

Гордана Лепосавић, Љиљана Софронић

11:25 -11:40 Утицај старења на фенотипске и функцијске карактеристике дендритских ћелија слезине пацова

Биљана Буфан, Зорица Стојић-Вуканић, Невена Арсеновић-Ранин, Иван Пилиповић, Душко Косец, Мирјана Нацка-Алексић, Јасмина Ђикић, Гордана Лепосавић

11:40 -11:55 Разлике у способности индукције ТН имунског одговора између дендритских ћелија и лангерхансових ћелија добијених *in vitro* од хуманих моноцита

Иван Рајковић, Ана Драгичевић, Саша Василијић, Биљана Божић, Тања Цопалић, Сергеј Томић, Ивана Мајсторовић, Драгана Вучевић, Јелена Ђокић, Бела Балинт, Миодраг Чолић

11:55 -12:10 Партнерство дендритских ћелија и trichinella-e у служби здравља

Алиса Груден-Мовесесијан, Наташа Илић, Ивана Радовић, Јелена Цветковић, Љиљана Софронић-Милосављевић

12:10 -12:25 ИмуНСКИ механизми у резистенцији на *A. fumigatus*

Ивана Мирков, Amal Atia Mhfuod El-Muzghi, Александра Попов, Јелена Ђокић, Ђорђе Миљковић, Јасмина Гламочлија, Драган Катарановски, Милена Катарановски

12:25 - 12:45 Дискусија

12:45 - 13:50 ТУМОРСКА ИМУНОЛОГИЈА

Радно председништво:

Миодраг Лукић, Станислава Стошић-Грујичић

12:45 -13:00 Имуносензитизација ћелијских линија канцера простате NO-модификованом формом антивиралног лека саквинавира

Марија Мојић, Сања Мијатовић, Данијела Максимовић-Иванић, Светлана Динић, Невена Грдовић, Ђорђе Миљковић, Станислава Стошић-Грујичић, Ferdinando Nicoletti

13:00 -13:15 Улога галектина-3 у формирању хематогених метастаза мишјег малигног меланома

Гордана Радосављевић, Иван Јовановић, Маја Митровић, Ванда Јуранић Лиснић, Ивана Мајсторовић, Небојша Арсенијевић, Стипан Јоњић, Миодраг Л. Лукић

13:15 -13:30 Интерлеукин 33 супримира антитуморску имуност и убрзава раст тумора дојке: целуларни и молекулски механизми

Иван Јовановић, Гордана Радосављевић, Марија Миловановић, Јелена Пантић, Нада Пејновић, Небојша Арсенијевић, Миодраг Л. Лукић

13:30 - 13:50 Дискусија

13:50 - 14:55 ИМУНОМОДУЛАЦИЈА

Радно председништво:

Ђорђе Миљковић, Милена Катарановски

13:50 -14:05 Модулаторни ефекти метформина на индукцију фулминантног хепатитиса

Владислав Воларевић, Марија Миловановић, Бојана Симовић Марковић, Маја Стојановић, Маја Мисиркић, Љубица Вучићевић, Владимир Трајковић, Небојша Арсенијевић, Миодраг Ј. Лукић

14:05 -14:20 Одговор дендритских ћелија на биоматеријале изграђене од никла и титанијума

Сергеј Томић, Ребека Рудолф, Михаел Брунчко, Иван Анжел, Војин Савић, Миодраг Чолић

14:20 -14:35 Имуномодулаторна улога грелина у поремећеном енергетском балансу

Маја Мисиркић, Дарко Стевановић, Дејан Нешић, Весна Старчевић, Љубица Вучићевић, Кристина Јањетовић, Емина Савић, Дусан Попадић, Драган Мишић, Мирјана Шумарац-Думановић, Владимир Трајковић

14:35 - 14:55 **Дискусија**



АУТОИМУНСКЕ И ИНФЛАМАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Радно председништво:
Марија Мостарица-Стојковић, Миодраг Чолић

- Делетија гена за рецептор за IL-33 (ST2) уклања урођену резистенцију BALB/С мишева на индукцију ЕАЕ подстицањем развоја проинфламаторног фенотипа антиген презентујућих ћелија.
- Повећана експресија IL-10 у ЦНС-у у пацова оболелих од ЕАЕ.
- Праћење експресије гена у евалуацији ефеката терапије IFN- β код пацијената са мултиплом склерозом
- Улога фактора инхибиције миграције макрофага (МИФ) у деструкцији панкреасних острваца у *in vitro* условима.
- Недостатак галектина-3 убрзава експериментално индуковану гојазност и активацију NLRP3 инфламазома у Langerhans-овим острвцима.

Делетија гена за рецептор за ИЛ-33 (ST2) уклања урођену резистенцију BALB/с мишева на индукцију ЕАЕ подстицањем развоја проинфламаторног фенотипа антиген презентујућих ћелија

Марија Миловановић¹, Владислав Воларевић¹, Биљана Љујић¹, Иван Јовановић¹, Гордана Радосављевић¹, Небојша Арсенијевић¹, Миодраг Ј. Лукић¹

¹Центар за молекуларну медицину и истраживања матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Предмет и циљ рада

Наша скорашња истраживања (Eur. J. Immunol. 2012. *in press*) су показала да ИЛ-33, цитокин из породице ИЛ-1 медијатора неспецифичке имуности ублажава функционалне и хистолошке параметре ЕАЕ у С57В1/6 мишева. Циљ овог истраживања је био да се утврди да ли сигнални пут ИЛ-33/ST2 доприноси генетски детерминисаној резистенцији BALB/с мишева на индукцију ЕАЕ.

Материјал и методе

С57В1/6, WT и ST2^{-/-} BALB/с мишеви су имунизовани MOG₃₅₋₅₅ пептидом, праћено клиничко испољавање болести и фенотипске карактеристике инфилтрату у ЦНС-у. Урађен је пасивни трансфер ST2^{-/-} и ST2^{+/+} лимфоцита BALB/с WT и BALB/с ST2^{-/-} мишевима. Проточном цитометријом је анализиран фенотип Т лимфоцита и APC и функционалне карактеристике дендритских ћелија.

Резултати

Делетија ST2^{-/-} молекула уклања резистенцију BALB/с мишева на ЕАЕ индукцију. Инфилтрати изоловани из мозга и кичмене мождине ST2^{-/-} мишева су имали сличан број CD4⁺ Т лимфоцита који експримирају инфламаторне цитокине као и осетљиви С57В1/6 мишеви. Пасивни трансфер стимулираних ST2^{-/-} лимфоцита је индуковао клиничке знаке болести у ST2^{-/-} и WT мишева. Већи проценат и MOG₃₅₋₅₅ рестимулисаних ST2^{-/-} CD4⁺ лимфоцита и *ex vivo* анализираних мононуклеара лимфних чворова је садржао инфламаторне цитокине. CD4⁺ лимфоцити имунизованих ST2^{-/-} мишева су имали већу експресију хемокинских рецептора важних за миграцију у ЦНС у поређењу са WT CD4⁺ лимфоцитима. У регионалним лимфним чворовима ST2^{-/-} мишева већи проценат APC експримира проинфламаторне цитокине и APC ST2^{-/-} мишева су имали већу експресију маркера активације CD86 и МНС II. ST2^{-/-} дендритске ћелије су индуковале изразитију *in vitro* пролиферацију CD4⁺ лимфоцита у поређењу са дендритским ћелијама WT мишева и стимулисане *in vitro* TLR1/2 агонистом продуковале су већу количину цитокина укључених у Th1/Th17 диференцијацију.

Закључак

Одсуство ST2 молекула уклања урођену резистенцију BALB/с мишева на развој ЕАЕ утичући на развој инфламаторног фенотипа APC и последични развој енцефалитогених Т лимфоцита.

Рад је финансиран пројектима Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (ON175069, ON175071 и ON175103).

Повишена експресија интерлеукина-10 у централном нервном систему пацова оболелих од експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса

Ђорђе Миљковић¹, Миљана Момчиловић¹, Јана Блажевски¹, Филип Петковић¹, Жељка Станојевић², Марија Мостарица Стојковић²

¹Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

²Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) је лабораторијски модел аутоимунске демиелинизацијске болести мултипле склерозе. ЕАЕ се може индуковати у пацовима једнократним убризгавањем енцефалитогене емулзије која се састоји од хомогената кичмене мождине или пречишћених протеина мијелина и адјуванса. Склоност лабораторијских пацова ка развијању ЕАЕ се доста разликује од соја до соја. Док су пацови високосродног соја Дарк Агути (ДА) изузетно подложни развијању ЕАЕ, пацови високосродног соја Албино Оксфорд (АО) су прилично отпорни на индукцију ове болести. Интерлеукин-10 (ИЛ-10) је цитокин који има класичну антиинфламаторну и имунорегулаторну улогу у имунском одговору. Наш циљ је био да испитамо експресију гена за ИЛ-10 и продукцију овог цитокина у кичменој мождини у различитим фазама ЕАЕ у пацовима соја АО и ДА имунизованим енцефалитогеном емулзијом. Показало се да су експресија и продукција овог цитокина на врхунцу болести у пацова соја ДА више у хомогенатима кичмене мождине и имунским ћелијама изолованим из њихове кичмене мождине него у истовремено жртвованих пацова соја АО. Имајући у виду антиинфламаторну природу ИЛ-10, овакав налаз указује да би овај цитокин могао да има значајну улогу у регулацији и окончању аутоимунског одговора током ЕАЕ у пацовима. Такође, постоји и могућност да ИЛ-10 у ЕАЕ има улогу која одступа од његове имунорегулаторне природе.

Овај рад финансиран је од стране Министарства просвете и науке Републике Србије (проекти бр. 175038, 173035)

Праћење експресије гена у евалуацији ефеката терапије интерфероном- β код пацијената са мултиплом склерозом

Емина Савић¹, Душан Попадић¹, Милош Марковић¹, Вера Правица¹, Зорица Рамић¹, Јелена Друловић², Марија Мостарица Стојковић¹

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

²Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

Мултипла склероза (МС) је хронична запаљенска и неуродегенератива болест централног нервног система (ЦНС) још увек неразјашњене патогенезе. На основу истраживања на анималном моделу МС, експерименталном аутоимунском енцефаломијелитису, данас се сматра да је имунски одговор са централном улогом помоћничких Т (Th)1 и Th17 лимфоцита кључан за настанак демјелинизационих лезија у ЦНС, и пратећу дегенерацију аксона. Међутим, о прецизној улози, уделу у настанку патолошких промена и међусобној регулацији појединих ефекторских цитокина и других молекула Th1 и Th17 осовине постоји доста контрадикторних података у различитим студијама на животињама, и још више, у покушају translације сазнања из истраживања на животињама на МС. Опречни подаци добијени из многобројних студија говоре у прилог хетерогености МС, како у погледу хистолошких промена, тако и клиничког тока болести и успешности терапије. За релапсно-ремитентну форму (РР) МС терапија избора је интерферон (IFN) β , али 30-50% болесника не одговара задовољавајуће на третман. С обзиром да и до половине пацијената нема корист од ове терапије а да је цена лека висока, постоји потреба да се пронађу биомаркери који би предвидели успешност терапије са IFN- β . Ми смо проспективно пратили групу од 45 болесника са РРМС, и анализирали генску експресију у мононуклеарним ћелијама периферне крви пре започињања IFN- β терапије и 6 месеци од почетка узимања лека. Статус одговора на IFN- β процењен је након 2 године праћења, где су болесницима који одговарају на терапију сматрани они код којих није било релапса болести и повећања скорa на проширеној скали статуса онеспособљености. У овом излагању ће бити продискутовани наши резултати о ефекту терапије IFN- β на експресију гена Th1 и Th17 осовине и гена одговора на IFN- β , а све то у светлу одговора пацијената са РРМС на терапију.

Улога фактора инхибиције миграције макрофага (MIF) у деструкцији панкреасних острваца у *in vitro* условима

Ивана Николић, Ивана Стојановић, Тамара Саксида, Станислава Стошић-Грујичић

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

Током патогенезе дијабетеса тип 1 панкреасна острваца изложена су високом нивоу цитокина и других проинфламаторних медијатора који узрокују разарање инсулин-продукујућих бета ћелија. Фактор инхибиције миграције макрофага (MIF) има кључну улогу у започињању и развоју инфламаторних болести, а укључен је и у апоптозу ћелија. С обзиром на то да је MIF експримиран у бета ћелијама, циљ нашег рада био је да испитамо утицај недостатка MIF-а у апоптози панкреасних острваца индукованој цитокинима. У ту сврху изоловали смо панкреасна острваца из мишева којима је уклоњен ген за MIF (MIF KO) и њихових природних парњака (C57BL/6) и стимулисали комбинацијом проинфламаторних цитокина (IFN- γ +TNF- α +IL-1 β , 10 ng/ml сваки) у циљу симулације локалне инфламације. Након третмана код панкреасних острваца C57BL/6 соја дошло је до повећања секреције MIF-а (мерено ELISA методом) и смањења вијабилитета (потврђено MTT тестом) у односу на нетретирани острваца истог соја. С друге стране, острваца MIF KO мишева значајно су боље преживела цитокински третман и имала су очувану експресију инсулина (PCR у реалном времену). Такође, активација NF- κ B транскрипционог фактора и последична експресија и продукција циклооксигеназе-2 (PCR и имуноблот) изостала је у стимулисаним острвцима MIF KO мишева за разлику од C57BL/6 острваца, док је експресија индуцибилне азот оксид синтазе (iNOS) и продукција азот монооксида код оба типа острваца била повишена. Осим тога, изостало је и повећање експресије и продукције Вах-а и активација ефекторске каспазе 3 у MIF KO острвцима, што указује да одсуство MIF-а онемогућава митохондријски пут апоптозе. Такође, протекција од апоптозе код MIF KO острваца била је посредована и очуваном активношћу киназе битне за преживљавање, ERK1/2. Приказани резултати показују потенцијалну улогу MIF-а у пропагацији апоптозе панкреасних острваца у инфламаторном миљеу који се дешава током патогенезе дијабетеса.

Овај рад финансиран је од стране Министарства просвете и науке Републике Србије (пројекат бр. 173013).

Недостатак галектина-3 убрзава експериментално индуковану гојазност и активацију NLRP3 инфламазома у Langerhans-овим острвцима

Нада Пејновић^{1,2}, Јелена Пантић¹, Иван Јовановић¹, Гордана Радосављевић¹, Марија Миловановић¹, Немања Здравковић¹, Александар Ђукић^{2,3}, Небојша Арсенијевић¹, Миодраг Л. Лукић¹

¹ Центар за молекуларну медицину и истраживања матичних ћелија и

² Институт за патофизиологију, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу,

³ Центар за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма,

Клинички центар Крагујевац, Србија

Предмет и циљ рада

Гојазност је повезана са хроничном инфламацијом у масном ткиву која доводи до развоја инсулинске резистенције и тип 2 дијабетеса. Галектин-3 (Гал-3) је бета-галактозид везујући лектин са улогом у многим ћелијским процесима, а као рецептор за про-инфламаторне завршне продукте гликације (енгл. advanced glycation endproducts-AGE) учествује у њиховој деградацији и уклањању. Циљ истраживања је био испитивање улоге галектина-3 у развоју експериментално индуковане гојазности, метаболичких поремећаја и инфламације у масном ткиву и панкреасу.

Материјал и методе

Гал-3^{+/+} (wild-type) и Гал-3^{-/-} ("knockout") C57BL/6J мишеви су добијали храну са високим садржајем масти (60% kcal из масти) или ниским садржајем масти (3% kcal из масти) у току 11 недеља. Праћени су метаболички параметри, анализиране ћелије изоловане из масног ткива и панкреаса и хистолошка процена инсулитиса.

Резултати

Телесна тежина, количина висцералног масног ткива, нивои глукозе и мокраћне киселине у крви су били значајно виши у Гал-3^{-/-} у поређењу са Гал-3^{+/+} мишевима на дијети са високим садржајем масти. Гал-3^{-/-} мишеви су имали повећану заступљеност Тип 1 Т и NKT лимфоцита и про-инфламаторних F4/80+CD11c+CD206+ макрофага, док је проценат CD4+CD25+FoxP3+ регулаторних Т лимфоцита био снижен у увећаном висцералном масном ткиву. Панкреасна острвца Гал-3^{-/-} мишева на дијети са високим садржајем масти су била инфилтрисана макрофагама/дендритским ћелијама, имала су експримиран NLRP3 инфламазом и IL-1β, депоноване AGE и повећану експресију рецептора за AGE (RAGE) у поређењу са Гал-3^{+/+} мишевима.

Закључак

Убрзана експериментално индукована гојазност и хипергликемија, експресија NLRP3 инфламазома и IL-1β у Langerhans-овим острвцима у Гал-3^{-/-} мишева указују на могућу значајну имунорегулаторну и заштитну улогу галектина-3 у болестима метаболизма укључујући тип 2 дијабетес.

Рад је финансиран пројектима Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (175071 и 175069).

ИМУНСКИ МЕХАНИЗМИ У ХОМЕОСТАЗИ

Радно председништво:
Гордана Лепосавић, Љиљана Софронић

- Утицај старења на фенотипске и функцијске карактеристике дендритских ћелија слезине пацова
- Разлике у способности индукције ТН имунског одговора између дендритских ћелија и лангерхансових ћелија добијених *in vitro* од хуманих моноцита
- Партнерство дендритских ћелија и *trichinella*-е у служби здравља
- ИмуНСКИ механизми у резистенцији на *A. fumigatus*

Утицај старења на фенотипске и функцијске карактеристике дендритских ћелија слезине пацова

Биљана Буфан¹, Зорица Стојић-Вуканић¹, Невена Арсеновић-Ранин¹, Иван Пилиповић³, Душко Косец³, Мирјана Нацка-Алексић², Јасмина Ђикић², Милица Перишић³, Гордана Лепосавић²

¹Катедра за микробиологију и имунологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Војводе Степе 450, Београд, Србија

²Катедра за физиологију, Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Војводе Степе 450, Београд, Србија

³Центар за имунолошка истраживања „Бранислав Јанковић“, Институт за вирусологију, вакцине и серуме „Торлак“, Војводе Степе 458, Београд, Србија

Старење доводи до промена скоро свих компоненти урођеног и стеченог имунитета. Бројна истраживања код човека и миша су показала промене у фенотипу и функцији дендритских ћелија (Дћ) током старења и указала на значајне специјес специфичне разлике. Будући да нема података, о утицају старења на Дћ пацова, испитиване су конвенционалне ОХ62+ Дћ (кДћ) изоловане из слезина младих (3 месеца) и старих (26 месеци) АО пацова. Одређивана је заступљеност главних субпопулација ових ћелија, експресија МХЦ II и костимулаторних молекула и способност преузимања антигена у суспензијама свеже изолованих ћелија, као и њихове фенотипске и функцијске карактеристике након *in vitro* стимулације липополисахаридом (ЛПС). У суспензији свеже изолованих слезинских кДћ старих нађена је већа заступљеност ЦД116+ЦД4- ћелија, мања површинска густина ЦД80 и ЦД86 молекула (што указује на мањи степен зрелости) и показано да су оне ефикасније у ендоцитозној активности посредованој манозним рецептором. Ови налази се могу повезати са већом количином иРНК за ИЛ-10 у фракцији ћелија слезине ниске густине старих пацова. Израженија „спонтана“ активација/матурација кДћ старих животиња у култури сугерише да старењем условљене промене у сазревању кДћ *in vivo* највероватније настају услед супресивног деловања ИЛ-10, кога продукују ћелије из њиховог окружења. Након *in vitro* стимулације ЛПС-ом, кДћ старих животиња су испољиле зрелији фенотипски профил у односу на кДћ младих животиња и показале измењену способност стимулације алогених ЦД4+ Т ћелија у мешаној леукоцитној реакцији. Осим тога, након стимулације ЛПС-ом, у кДћ старих животиња је нађена повећана експресија иРНК за ТНФ-алфа (што би, макар делимично, могло да објасни описане фенотипске промене) и иРНК за ИЛ-12/ИЛ-23 п40 и ИЛ-23 п19, док је експресија иРНК за ИЛ-10 и ИЛ-12 п35 била смањена. У закључку, резултати показују да током старења долази до промене у односу субпопулација кДћ у слезини, да се међа њихова способност сазревања, алостимулаторни капацитет и цитокински профил.

Разлике у способности индукције Th имунског одговора између дендритских ћелија и Лангерхансових ћелија добијених *in vitro* од хуманих моноцита

¹Иван Рајковић, ¹Ана Драгичевић, ²Саша Василијић, ³Биљана Божић, ^{1,4}Тања Цопалић, ¹Сергеј Томић, ²Ивана Мајсторовић, ²Драгана Вучевић, ²Јелена Ђокић, ⁴Бела Балинт, ^{1,4}Миодраг Чолић

¹Медицински факултет, ВМА, Универзитет одбране у Београду

²Институт за медицинска истраживања, ВМА, Београд

³Институт за биологију и биохемију, Биолошки факултет, Универзитет у Београду

⁴Медицински факултет, Универзитет у Нишу

⁵Институт за трансфузиологију, ВМА, Београд

Лангерхансове ћелије (ЛЋ) су посебан подтип дендритских ћелија (ДЋ) одговоран за препознавање и обраду патогена који улазе у организам путем коже и слузокожа. Ове ћелије се могу образовати од моноцита периферне крви (МоЛЋ), слично као и конвенционалне дендритске ћелије (МоДЋ), додавањем трансформишућег фактора раста β (TGF- β) коктелу диференцијационих цитокина сачињеном од гранулоцитно-макрофагног фактора стимулације колонија (GM-CSF) и интерлеукина (IL)-4. Сличан поступак за добијање незрелих МоЛЋ и МоДЋ примењен је и у нашем истраживању. Као фактор сазревања ових ћелија коришћен је стандардни коктел проинфламаторних медијатора. Циљ наше студије био је да испитамо сличности и разлике у фенотипским и функционалним својствима између незрелих и зрелих МоЛЋ у односу на МоДЋ. МоЛЋ су независно од степена зрелости имале нижу експресију CD83, CD86, HLA-DR и CCR-7 у поређењу са МоДЋ. И незреле и зреле МоЛЋ секретовале су више IL-23 него МоДЋ што је резултирало вишом продукцијом IL-17 у кокултури МоЛЋ са алогеним CD4⁺ Т лимфоцитима. Зреле МоДЋ, које су секретовале више IL-12 и мање IL-10 у поређењу са зрелим МоДЋ, снажније су стимулисале продукцију интерферона гама (IFN- γ) од стране алогених CD4⁺ Т лимфоцита у кокултури. Способност зрелих МоЛЋ да јаче стимулишу *in vitro* Th1 и Th17 имуни одговор него МоДЋ чини их потенцијално бољим кандидатима за припрему антитуморских ДЋ вакцина. (*Раd је објављен у часопису Immunology 2011. године - vol. 132(2):217-225*).

Кључне речи: продукција цитокина; дендритске ћелије моноцитног порекла; Лангерхансове ћелије моноцитног порекла; фенотипизација; Th поларизација

Партнерство дендритских ћелија и *Trichinella*-е у служби здравља

Алиса Груден-Мовсесијан, Наташа Илић, Ивана Радовић, Јелена Цветковић,
Љиљана Софронић-Милосављевић

Институт за примену нуклеарне енергије – ИНЕП, Универзитет у Београду

Показано је да хелминтске инфекције имају потентан имуномодулаторни ефекат и да могу утицати на развој аутоимуних болести. На моделу Dark Agouti (DA) пацова, где се инфекција са *Trichinella spiralis* (*T. spiralis*) удружује са експерименталним аутоимунским енцефаломијелитисом (ЕАЕ), показали смо да ларве развијене у мишићима утичу на значајно ублажавање симптома наведене аутоимунске болести. Ово је у сагласности са другим запажањима да су хроничне инфекције појединим хелминтима у стању да утичу на појављивање, ток и исход аутоимунских обољења на начин који користи домаћину. У нашим новијим испитивањима, помоћу *in vivo* апликације дендритских ћелија (ДЋ) стимулираних екскреторно-секреторним (ЕС Л1) антигеном мишићних ларви *T. spiralis*, успели смо да креирамо имунски статус карактеристичан за инфекцију живим паразитом. Смисао истраживања представљених у овом раду је испитивање ефекта ДЋ едукованих са ЕС Л1 на развој и ток ЕАЕ.

Различите дозе ДЋ (0.5×10^6 , 1×10^6 , 5×10^6) стимулираних са ЕС Л1 апликоване су интраперитонеално у здраве пацове 7 дана пре индукције ЕАЕ. Клинички знаци болести праћени су током 25 дана и показано је да доза од 5×10^6 оптимално супримира болест. У даљем испитивању праћена је продукција IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-10 и TGF- β од стране ћелија слезине и ЦНС, као и присуство Foxp3+ Т регулаторних ћелија у току индуктивне (8. дан п.и.), ефекторне (15. дан п.и.) и фазе опоравка (25. дан п.и.).

Добијени резултати указују на то да едуковане ДЋ врше модулацију имунског одговора укљученог у развој ЕАЕ путем повећања продукције IL-4, IL-10 и TGF- β , као и смањења продукције IFN- γ и IL-17 како на системском нивоу тако и на нивоу циљног ткива. Уочено је значајно повећање пропорције CD4+CD25+Foxp3+ ћелија у оквиру популације спленоцита и инфилтрата кичмене мождине код пацова третираних са ЕС Л1 стимулираним ДЋ пре индукције ЕАЕ, у поређењу са имунизованим, нетретираним контролама.

Резултати овог рада показују да су ЕС Л1 стимулисане ДЋ способне не само да покрену, већ и да одржавају анти-инфламаторни и регулаторни одговор без обзира на индукцију ЕАЕ, што доводи до ублажавања, а у неким случајевима и до спречавања развоја болести.

Имунски механизми у резистенцији на *A. fumigatus*

Ивана Мирков¹, Amal Atia Mhfuod El-Muzghi¹, Александра Попов¹, Јелена Ђокић¹, Ђорђе Миљковић², Јасмина Гламочлија³, Драган Катарановски^{1,4}, Милена Катарановски^{1,5}

¹Одељење за екологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду;

²Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду;

³Одељење за физиологију биљака, Миколошка лабораторија, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

⁴ Институт за зоологију, Биолошки факултет, Универзитет у Београду;

⁵Институт за физиологију и биохемију, Биолошки факултет, Универзитет у Београду.

Испитивања имунског одговора на плућну инфекцију опортунистичком гљивом *Aspergillus fumigatus* врше се највећим делом изазивањем леталне инфекције код имуносупримираних мишева, док је мање је података о механизмима резистенције на инфекцију код јединки са нормалном имунском функцијом. У овом раду испитане су компаративно карактеристике имунског одговора у плућној нелеталној инфекцији (интратрахеална апликација) имунокомпетентних јединки пацова два соја, Dark Agouti (DA) и Albino Oxford (AO). Пацови оба соја елиминирају инфекцију, али су DA јединке ефикасније (одсуство раста гљиве 15. дана након инфекције, у поређењу са 30. даном код AO пацова, мерено на основу броја колонија гљиве CFU тестом). Хистолошка слика плућа AO пацова (микрогрануломи, хемосидерофаги у интерстицијуму, фокуси консолидације) указује такође на мање ефикасан одговор код овог соја. Инфекција доводи до индукције пролиферације лимфоцита и стварања Th ћелија у дренарајућим лимфним чворовима, али је продукција IFN- γ већа код AO јединки, IL-17 код DA јединки, уз смањење IL-4 код DA пацова. CD4⁺ лимфоцити (магнетна сепарација) су главни извор IFN- γ и IL-17 код DA пацова, док и CD4⁺ ћелије доприносе продукцији ових цитокина код AO пацова. Ћелије бронхоалвеоларног испирка AO пацова продукују више IFN- γ , уз уклањање конидија у присуству вишеструко виших концентрација IL-17 и IL-10, у поређењу са DA јединкама. Испитивања појединих параметара од важности за ефекторске функције у плућима су указала на смањење заступљености гранулисаних ћелија у популацији ћелија плућа (изолованих ензимском дигестијом) AO пацова, њихов мањи адхезивни капацитет, као и слабију (у поређењу са DA) конидиоцидну способност. Ове активности се код DA пацова одвијају у условима значајно више и раније продукције IFN- γ , као и ране, пролазне продукције IL-17, а касније али перзистентно повећане продукције овог цитокина код AO пацова и повећања IL-4 (рано код оба соја, а затим само код AO). Разлике у индукцији/експресији цитокинског одговора на плућну инфекцију *A. fumigatus* могу да утичу на ефикасност уклањања инфекције код пацова.

Рад је финансиран од стране Министарства за просвету и науку Републике Србије (Прој. # 173039)



ТУМОРСКА ИМУНОЛОГИЈА

Радно председништво:
Миодраг Лукић, Станислава Стошић-Грујичић

- Имуносензитизација ћелијских линија канцера простате NO-модификованом формом антивиралног лека саквинавира
- Улога галектина-3 у формирању хематогених метастаза мишјег малигног меланома
- Интерлеукин-33 супримира антитуморску имуност и убрзава раст тумора дојке: целуларни и молекулски механизми

Имуносензитизација хелијских линија канцера простате НО-модификованом формом антивиралног лека саквинавира

Марија Мојић¹, Сања Мијатовић¹, Данијела Максимовић-Иванић¹, Светлана Динић², Невена Грдовић², Ђорђе Миљковић¹, Станислава Стошић-Грујичић¹, Ferdinando Nicoletti^{3,4}

¹Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања “Синиша Станковић”, Универзитет у Београду;

²Одељење за молекуларну биологију, Институт за биолошка истраживања “Синиша Станковић”, Универзитет у Београду;

³Одељење за биомедицинске науке, Медицински факултет, Универзитет у Катанији, Катанија, Италија; ⁴OncoNox, Копенхаген, Данска.

Саквинавир-НО (Saq-NO), инхибитор протеазе вируса хумане имунодефицијенције модификован ковалентним везивањем азот монооксида, је снажно антитуморско једињење које своју активност остварује инхибирајући раст бројних хелијских линија канцера *in vitro*, као и у сингеним и ксенографт анималним моделима. Још једна значајна последица хемијске модификације азот моноксидом јесте смањење токсичности Saq-NO који примењен у дози еквивалентној апсолутној леталној дози оригиналног лека је у потпуности нетоксичан. Поред остваривања директног антитуморског ефекта, Saq-NO је способан да поврати осетљивост малигне ћелије на антитуморски имунски одговор посредован лигандом из фамилије TNF који покреће апоптозу (TRAIL, од енгл. TNF related apoptosis inducing ligand). У овој студији показано је да Saq-NO у *in vitro* условима дозно зависно смањује вијабилитет LNCaP, андроген-зависне ћелијске линије канцера простате пореклом од човека. Примењен у дози од 10 mg/kg зауставља раст тумора индукованих субкутаним убризгавањем ћелија у имунодефицијентне мишеве. Инхибиција раста тумора је последица заустављања деобе ћелија у G₀/G₁ фази ћелијског циклуса, а ефекат је трајан и независан од континуираног присуства супстанце у ћелијској култури. Додатно, третман Saq-NO у трајању од 6 сати довољан је да поврати осетљивост LNCaP ћелија на апоптозу покренуту TRAIL молекулом, али не и TNF-ом. Као последица третмана Saq-NO долази до пролазне активације киназа Akt и ERK1/2, али се неутралисањем њихове активности не поништава ефекат супстанце. Насупрот томе, активност нисходног молекула оба сигнална пута, рибозомалног протеина S6 је континуирано смањена, што резултира смањеном експресијом инхибитора апоптозе XIAP и поновним успостављањем осетљивости ћелија на TRAIL. У целини, примењена хемијска модификација је значајно унапредила својства оригиналног лека, како кроз оснаживање директног антитуморског потенцијала тако и способношћу да малигну ћелију учини видљивом за имунски систем.

Овај рад је финансиран од стране Министарства просвете и науке Републике Србије (пројекат број 173013).

Улога галектина-3 у формирању хематогених метастаза мишићег малигног меланома

Гордана Радосављевић¹, Иван Јовановић¹, Маја Митровић², Ванда Јурањић Лиснић², Ивана Мајсторовић³, Стипан Јоњић², Небојша Арсенијевић¹, Миодраг Л. Лукић¹

¹ Центар за молекуларну медицину и истраживања матичних ћелија, Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

² Катедра за Хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Ријеци

³ Војномедицинска академија, Београд

Предмет и циљ рада

Галектин-3 је лектин са високим афинитетом за β -галактозиде. Бројне студије указују на то да експресија галектина-3 у туморским ћелијама утиче на прогресију тумора модулирајући инвазивност и метастатски потенцијал туморских ћелија. Циљ овог истраживања био је да се испита да ли експресија галектина-3 у ћелијама домаћина утиче на метастазирање мишићег меланома.

Материјал и методе

Мишевима чистог соја C57BL/6 ("wild type" или Gal-3^{+/+}) и C57BL/6 мишевима са циљаном делецијом гена за галектин-3 (knock-out или Gal-3^{-/-}) смо интравенски убризгали 5×10^4 ћелија B16-F1. Анализирали смо број и величину метастатских колонија, адхезију малигнућ ћелија за циљно ткиво *in vitro*, цитотоксичност укупних спленочита и појединих ћелијских популација МТТ тестом, а проточном цитометријом смо испитивали квантитативни однос различитих субпопулација лимфоцита, као и функционални фенотип NK ћелија у слезини.

Резултати

Одсуство гена за галектин-3 чини C57BL/6 мишеве релативно резистентним на метастазирање меланома и смањује адхезију малигнућ ћелија за плућни паренхим *in vitro*. Забележен је нижи проценат и апсолутан број регулаторних CD4⁺Foxp3⁺Т лимфоцита у слезини Gal-3^{-/-} мишева, као и повећана концентрација IFN- γ и IL-17 у серуму. NK ћелије слезине Gal-3^{-/-} мишева имају већу цитотоксичност у односу на NK ћелије Gal-3^{+/+} мишеве. Gal-3^{-/-} мишеви конститутивно имају значајан пораст туморицидних CD11b^{high}CD27^{high}NK и незрелих CD11b^{low}CD27^{high}NK ћелија што указује на њихову појачану активност и брже обнављање. Gal-3^{+/+} мишеви имају значајно повећан проценат мање ефикасних "истрошених" CD11b^{high}CD27^{low}NK ћелија, као и инхибиторног KLRG1 рецептора на NK ћелијама.

Закључак

Галектин-3 на ћелијама домаћина олакшава формирање хематогених метастаза мишићег меланома тако што повећава адхезивност плућног ткива за малигне ћелије и истовремено смањује матурацију и цитотоксичност NK ћелија.

Рад је финансиран пројектима Министарство просвете и науке Републике Србије (175071 и 175069), као и јуниор пројектом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу (JP 01/10) и делимично публикован у Radosavljevic et al. Clin Exp Metastasis 2011; 28: 451-462.

Интерлеукин-33 супримира антитуморску имуност и убрзава раст тумора дојке: целуларни и молекуларски механизми

Иван Јовановић¹, Гордана Радосављевић¹, Марија Миловановић¹,
Јелена Пантић¹, Нада Пејновић¹, Небојша Арсенијевић¹, Миодраг Л. Лукић¹

¹ Центар за молекуларну медицину и истраживања матичних ћелија,
Медицински факултет Крагујевац

² Институт за патофизиологију, Медицински факултет Крагујевац

Предмет и циљ рада

Недавно смо показали да делеција ST2 молекула, рецептора за алармин IL-33, појачава антитуморску активност NK ћелија, *in vivo* (Jovanovic et al. Eur J Immunol 2011; 41: 1902-1912). Циљ истраживања је био да се испита улога егзогеног IL-33 у модулацији имуности према 4T1 тумору миша, моделу агресивног карцинома дојке.

Материјал и методе

4T1 ћелије инокулисане су ортотопично BALB/c мишевима, који су примали и рекомбинантни IL-33 (1 µg/инјекцији) или PBS два пута недељно, две недеље. Праћен је раст тумора и фенотип лимфоидних и аксесорских ћелија и цитотоксичност NK ћелија и CD8⁺ Т лимфоцита.

Резултати

Егзогени IL-33 убрзава појаву палпабилног тумора и раст примарног 4T1 тумора дојке, повећава процентуалну заступљеност и укупан број алтернативно активираних M2 макрофага, CD19⁺ В лимфоцита, IL-10 продукујућих F4/80⁺ макрофага и CD11c⁺ дендритских ћелија у слезини мишева са тумором. Забележено је и значајно повећање броја IL-10 продукујућих, а смањење броја IFN-γ продукујућих NKp46⁺ NK ћелија и CD4⁺ лимфоцита. Апликација IL-33 повећава процентуалну заступљеност и ST2⁺ CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ регулаторних Т лимфоцита као и CD11b⁺ CD11c⁺ Ly6G⁺ мијелоидних супресорских ћелија. IL-33 снижава *in vitro* цитотоксичку активност NK ћелија изолованих из слезина мишева са тумором, али не и CD8⁺ Т лимфоцита.

Закључак

Егзогени IL-33 убрзава појаву и раст 4T1 тумора, стимулишући развој алтернативно активираних макрофага и секрецију имunosупресивног IL-10 и значајно смањујући цитотоксичку активност NK ћелија. Такође, IL-33 повећава проценат ST2⁺ регулаторних Т лимфоцита, након убризгавања тумора, указујући да блокада IL-33/ST2 сигналног пута може појачати имуност на туморе.

Рад је финансиран пројектима Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (175071 и 175069).

ИМУНОМОДУЛАЦИЈА

Радно председништво:
Ђорђе Миљковић, Милена Катарановски

- Модулаторни ефекти метформина на индукцију фулминантног хепатитиса
- Одговор дендритских ћелија на биоматеријале изграђене од никла и титанијума
- Имуномодулаторна улога грелина у поремећеном енергетском балансу

Модулаторни ефекти метформина на индукцију фулминантног хепатитиса

Владислав Воларевић¹, Марија Миловановић¹, Бојана Симовић Марковић¹, Маја Стојановић¹, Маја Мисиркић², Љубица Вучићевић², Владимир Трајковић², Небојша Арсенијевић¹, Миодраг Ј. Лукић¹

¹ Центар за молекуларну медицину и истраживања матичних ћелија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

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

Предмет и циљ рада

С обзиром да метформин своје дејство остварује у јетри и да је показано да супримира Th1/Th17 имунски одговор у Експерименталном аутоимунском енцефаломијелитису, циљ истраживања је био испитивање имуномодулаторне улоге метформина у Т ћелијском моделу фулминантног хепатитиса.

Материјал и методе

C57BL/6J и BALB/c мишевима експерименталних група дат је или метформин (400mg/kgTT i.p.), или Con A (12mg/kgTT i.v.) или метформин и Con A, док су мишеви контролне групе примали физиолошки раствор. Утицај метформина у Con A индукованом оштећењу јетре испитан је на основу резултата биохемијских тестова, патохистолошке анализе јетриног ткива, анализе мононуклеарних ћелија јетре и анализе цитокина у серуму.

Резултати

Примена метформина је значајно појачала Con A индуковано оштећење јетре. Ниво трансминаза је био статистички значајно виши у серуму мишева којима је дат и метформин и Con A у односу на мишеве који су примили само Con A што је потвђено и. хистолошком анализом. Примена само метформина није узроковала оштећење јетре. Метформин је значајно смањио присуство Т регулаторних лимфоцита у јетри иако је његова примена резултирала масовним инфлуksom мононуклеара у јетру Con A третираних животиња. Метформин је узроковао и значајан инфлуks активираних CD4+CD25+, CD4+CD27+, CXCR3+CD4+ Т лимфоцита, TNF alpha и IFN gamma продукујућих CD4+ Т ћелија, NK ћелија које продукују IFN gamma и NKT ћелија које продукују IL-4, главних ефекторских ћелија у Con A хепатитису. Уз то, у јетри мишева који су примили и метформин и Con A било је више IL-12 продукујућих дендритичних ћелија и макрофага, B2 лимфоцита, а мање CD19+CD27- B ћелија способних да супримирају продукцију IL-12. У серуму мишева којима је дат метформин и Con A ниво про-инфламаторних и хепатотоксичних цитокина TNF alpha и IFN gamma је био значајно већи у односу на мишеве који су примили само Con A.

Закључак

Метформин има имуномодулаторни ефекат и поспешује фулминантни хепатитис индукован Конканавалином А.

Рад је финансиран пројектима Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (175069 и 175103).

Одговор дендритских хелија на биоматеријале изграђене од никла и титанијума

Сергеј Томић¹, Ребека Рудолф^{2,3}, Михаел Брунчко², Иван Анжел², Војин Савић⁴, Миодраг Чолић^{1,4}

¹ Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране у Београду, Србија

² Факултет за машинско инжењерство, Универзитет у Марибору, Словенија

³ Zlatarna Celje d.d., Цеље, Словенија

⁴ Медицински факултет, Универзитет у Нишу, Београд, Србија

Легуре са меморисаним обликом (ЛМО) састављене од никла и титанијума (Ni-Ti ЛМО) представљају нове атрактивне биоматеријале који се могу користити за израду медицинских средстава. Међутим, биокompatibilност Ni-Ti ЛМО често није задовољавајућа, услед проблема са микроструктуром њихове површине. У овом раду смо применили нову технологију израде, која укључује брзо отврдњавање Ni-Ti ЛМО ваљањем његове растопине, и испитали површину овакве легуре *Auger*-електронском микроскопијом, фотоелектронском спектроскопијом *X*-зрацима и скенирајућом електронском микроскопијом. Биокompatibilност припремљених Ni-Ti ЛМО трака, као и њихова имуномодулаторна својства су испитивани на моделу хуманих дендритских хелија моноцитног порекла (МоДћ). Показали смо да брзо стврдњавање Ni-Ti ЛМО омогућава стварање хомогеног и танког слоја оксида на површини, чиме је побољшана резистентност на корозију и смањена цитотоксичност ових легура у култури са МоДћ. Ni-Ti ЛМО траке стимулишу сазревање МоДћ, што је закључено на основу промена у морфологији ових хелија и повећаном испољавању HLA-DR, CD86, CD40 и CD83 молекула. Међутим, Ni-Ti ЛМО траке стимулишу толерогена својства незрелих МоДћ, које сада продукују више IL-10, IL-27 и индукују диференцијацију IL-10- и TGF- β -продукујућих CD4⁺ Т хелија. Супротно томе, у присуству липополисахарида, као снажног проинфламаторног молекула, Ni-Ti ЛМО траке стимулишу алостимулаторну и Th1 поларизациону способност МоДћ, док је продукција Th2 и Th17 цитокина у кокултури са CD4⁺ Т лимфоцитима инхибирана. На основу ове студије је закључено да Ni-Ti ЛМО траке значајно модулишу функције МоДћ. Ови налази могу имати врло значајне клиничке импликације, јер медицинска средства израђена од Ni-Ti ЛМО могу изазвати и пожељне и непожељне ефекте модулацијом имунског система, што зависи од других стимулуса присутних у микросредини око имплантата. (рад је објављен у часопису: *European Cells & Materials* (2012)23:58-80)

Имуномодулаторно дејство грелина у поремећајима енергетског баланса

Дарко Стевановић¹, Весна Старчевић¹, Урош Вилимановић², Дејан Нешић¹,
Љубица Вучићевић^{3,4}, Маја Мисиркић^{3,4}, Кристина Јањетовић^{3,4}, Емина Савић³,
Душан Попадић³, Емина Судар⁵, Драган Мицић⁶, Мирјана Шумарац-Думановић⁶,
Владимир Трајковић³

¹ Институт за физиологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

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

³ Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет Универзитета у Београду

⁴ Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

⁵ Лабораторија за молекуларну генетику и радиобиологију, Институт за нуклеарне науке Винча, Универзитет у Београду

⁶ Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Медицински факултет Универзитета у Београду

Испитивали смо ефекте интрацеребровентрикуларне примене орексигеног хормона грелина на инфламацију изазвану поремећајем енергетске равнотеже. Пацови су четири недеље били изложени различитим режимима исхране: нормалном (стандардна исхрана), високо масном (стандардна исхрана са додатком 30% масти) и режиму рестриктивне исхране (70% од предвиђеног уноса хране у првој недељи, 50% у другој и 40% у трећој и четвртој недељи). У поређењу са контролним животињама нормалне тежине, кахектични, али не и гојазни пацови, имали су значајно више нивое проинфламаторних цитокина (TNF, IL-1 β , IFN- γ) у крви. У срчаном ткиву гојазних и изгладнелих животиња била је значајно повишена експресија iRNK за медијаторе запаљења (TNF, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-17, IL-12, iNOS), док је ниво експресије iRNK антиинфламаторног TGF- β остао непромењен у односу на животиње нормалне тежине. Интрацеребровентрикуларно давање грелина (1 μ g дневно током пет дана) довело је до значајног смањења нивоа TNF, IL-1 β и IFN- γ у крви кахектичних пацова, као и смањења експресије iRNK за TNF, IL-17 и IL-12p40 у срчаном ткиву гојазних пацова. Са друге стране, третман грелином је појачао експресију iRNK за IFN- γ , IL-17, IL-12p35 и IL-12p40 у срцу пацова на рестриктивном режиму исхране. Код кахектичних пацова грелин је повећао продукцију имуносупресивних хормона АЦТХ и кортикостерона, док је ниво имуностимулаторног адипокина лептина био снижен и код кахектичних и гојазних животиња третираних грелином. Грелин је активирао енергетски сензор аденозин-монофосфатом активiranу протеин киназу (АМПК) у хипоталамусу и инхибирао киназу регулисану екстрацелуларним сигналом (ЕРК) у срчаном ткиву гојазних, али не и кахектичних пацова. Ови резултати показују да грелин има комплексну улогу у инфламацији изазваној поремећајем енергетске равнотеже тако што модулише хипоталамо-хипофизно-адrenalну осу, секрецију лептина и АМПК/ЕРК сигнални пут.



САНУ

СРПСКА АКАДЕМИЈА
НАУКА И УМЕТНОСТИ



Одбор за имунологију и алергологију
одељења медицинских наука САНУ

Београд, 24. 04. 2012.