



Nano
MDSC
Thera



Фонд за науку
Републике Србије



27. JUN 2022.



SVETSKI DAN
MIKROBIOMA
#MICROBIOMES4LIFE

PROGRAM



INEP



ИМГГИ
IMGGE

UNF

27. JUN 2022.



SVETSKI DAN
MIKROBIOMA
#MICROBIOMES4LIFE

PROGRAM

ORGANIZACIONI ODBOR

dr Sergej TOMIĆ, viši naučni saradnik
Institut za primenu nuklearne energije,
Univerzitet u Beogradu

dr Jelena ĐOKIĆ, viši naučni saradnik,
Institut za molekularnu genetiku i
genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu

dr Dušica STOJANOVIĆ, naučni savetnik
Tehnološko-metalurški fakultet,
Univerzitet u Beogradu

Dušan RADOJEVIĆ, istraživač saradnik,
Institut za molekularnu genetiku i
genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu

Marina BEKIĆ, istraživač saradnik,
Institut za primenu nuklearne energije,
Univerzitet u Beogradu

10:00- 10:15	Uvodna reč
10:15- 10:45	Faktori koji utiču na crevnu mikrobiotu i zdravstvene rizike dr Mirjana Rajilić-Stojanović Tehnološko-metalurški fakultet
10:45- 11:15	Crevni mikrobiom u patogenezi i lečenju inflamatornih bolesti creva dr Dino Tarabar Kliničko-bolnički centar "Dr Dragiša Mišović"
11:15- 11:45	PAUZA
11:45- 12:00	Veza između mikrobiote creva i imunogenog potencijla humanih dendritskih ćelija dr Jelena Đokić Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
12:00- 12:15	Masne kiseline kratkog lanca povećavaju kapacitet humanih mijeloidnih supresorskih ćelija da indukuju regulatorne T ćelije dr Sergej Tomić Institut za primenu nuklearne energije
12:15- 12:30	DISKUSIJA

12:30-12:45

PAUZA

12:45-13:15

Novi trendovi u izučavanju probiotika sa zdravstvenim efektom: od zdravih creva do mentalnog zdravlja

dr Nataša Golić

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo

13:15-13:30

Povezanost sastava mikrobiote creva sa efikasnošću terapije zasnovane na supresorskim ćelijama mijeloidnog porekla u životinjskom modelu multiple skleroze

Dušan Radčević

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo

13:30-13:45

Lekcije *Trichinella spiralis* o modulaciji autoimunosti i mikrobiote

dr Alisa Gruden-Movsesijan

Institut za primenu nuklearne energije

13:45-14:00

DISKUSIJA

14:00-15:00

KOKTEL

Nano-MDSC-Thera

Postoji velika potreba za novim i efektivnijim pristupima za lečenje multiple skleroze (MS), autoimunskog oboljenja (AO) koje se karakteriše preteranom aktivacijom inflamacijskih mijeloidnih ćelija i disbiozom mikrobiote creva (MC). Supresorske ćelije mijeloidnog porekla (MDSC) imaju izvanredan imunoregulatorni potencijal, ali je njihova uloga i terapijski potencijal za lečenje MS nedovoljno proučena. Nano-MDSC-Thera je okupio multidisciplinarni tim sa Instituta za primenu nuklearne energije, Instituta za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo i Tehnološko-metalurškog fakulteta, u cilju pronalaženja novih terapijskih pristupa za lečenje AO pomoću MDSC.

Ispitivanjem *in vitro* protokola za dobijanje MDSC *in vitro* i njihovog terapijskog potencijala u mišjem modelu eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (EAE) kao i pronalaženjem načina za ciljano povećanje tolerogenog potencijala MDSC pomoću imunosupresivnih nanočestica (NČ), i sistema za dostavljanje bioaktivnih molekula pomoću biorazgradivih nanovlakana u EAE modelu, Nano-MDSC-Thera će doprineti boljem razumevanju uloge MDSC u AO, i njihovog terapijskog potencijala:

- 1) kao potencijalne ćelijske terapije,
- 2) mogućnošću za njihovu ciljanu indukciju korišćenjem novih pristupa u nanomedicini i
- 3) pronalaženjem novih načina za povećanje tolerogenih efekta MDSC u AO modulacijom sastava MC i njihovih metabolita.

Ova istraživanja će omogućiti pronalaženje novih preciznijih pristupa u lečenju AO, i predstavljaju dobru osnovu za buduća klinička ispitivanja usmerena na smanjenje troškova lečenja AO.

TRAJANJE	12.07. 2020.	BUDŽET	199,727.74
PROJEKTA	12.07. 2022.	PROJEKTA	EUR

FAKTORI KOJI UTIČU NA CREVNU MIKROBIOTU I ZDRAVSTVENE RIZIKE

Mirjana Rajilić-Stojanović

*Katedra za biohemijsko inženjerstvo i biotehnologiju, Tehnološko-metalurški fakultet,
Univerzitet u Beogradu*

Debelo crevo pored toga što ima ulogu apsorpciji vode i elektroilita veoma je značajno jer predstavlja lokaciju koju naseljava gust ekosistem mikroorganizama – mikrobiota. U debelom crevu, mikrobiota fermentiše nesvarene ostatke hrane i supstrate koje proizvodi čovek (npr. mukus). Crevna mikrobiota je metabolički aktivna koliko i jetra i može se smatrati „mikrobiološkim organom“. Uticaj mikrobiote je sistemski, a njen širok spektar delovanja je ilustrovan i kroz činjenicu da je za gotovo sve nezarazne hronične bolesti čije incidence su u porastu u razvijenim društvima ustanovljen poremećaj sastava mikrobiote – tzv. disbioza. Disbioza je ustanovljena kod ekcema, alergija, astme, dijabetesa, gojaznosti, autizma, inflamatornih bolesti creva, raka debelog creva i mnogih drugih bolesti. Iako još uvek nije sa sigurnošću utvrđeno da li poremećaj mikrobiote prethodi pojavi oboljenja, nedvosmisleno je pokazano da npr. upotreba antibiotika koja menja sastav mikrobiote, povećava rizike za razvoj različitih oboljenja. Rano detinjstvo igra veliku ulogu u formiranju funkcionalne crevne mikrobiote i negativni efekti carskog reza, odsustva dojenja, primene antibiotika su dugoročni i povećavaju šansu za razvoj alergija, dijabetesa, inflamatornih bolesti creva ali i leukemije. U odraslom životnom dobu, stil života, naročito ishrane, kao i upotreba medikamentata menjaju mikrobiotu i kroz nju i zdravstvene rizike. Interesantno je da populacija stogodišnjaka pored specifičnih životnih navika ima i specifičnu mikrobiotu, sa izraženim kapacitetom za razgradnju ksenobiotika. Zbog ogromnog potencijala da se na zdravlje čoveka utiče modifikacijom mikrobiote, ova još uvek neistražena naučna oblast otvara mogućnost razvoja novih terapijskih pristupa u lečenju širokog spektra danas neizlečivih bolesti.

Ključne reči: mikrobiota, mikrobiom, disbioza, nezarazne bolesti

CREVNI MIKROBIOM U PATOGENEZI I LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA

Dino Tarabar*

*Centar za zapaljenska oboljenja debelog creva, Kliničko-bolnički centar (KBC)
"Dr Dragiša Mišović", Beograd*

Mikrobna disbioza karakterisana promenama u strukturi i funkcijama crevne mikrobiote predstavlja jednu od ključnih faktora u nastanku inflamatornih bolesti creva. Međusobni odnos imunog sistema i crevnog mikrobioma uz uticaj genetskih mutacija i efekata spoljne sredine predstavljaju glavne faktore u nastanju ulceroznog kolitisa i Crohn-ove bolesti. Očigledno je da se radi o kompleksnim bolestima bez jednog jasnog uzročnika a koje se karakterišu hroničnom inflamacijom u crevima, čestim relapsima čiji je tok i ishod još uvek nepredvidiv i u određenom procentu zahteva i primenu hirurškog lečenja. Dok dočekamo konačno rešenje enigme oko nastanka ovih bolesti, trenutno se smatra da je suštinski proces u nastanku ova dva oboljenja poremećen imuni odgovor na određene bakterije crevne mikrobiote kod ljudi sa genetskom predispozicijom da u određenom trenutku reaguju pokretanjem hroničnih upalnih procesa u digestivnom traktu. Do sada je prepoznato već preko 200 mutacija kod ovih bolesnika i to na nivou gena koji kontrolišu prepoznavanje „stranih“ od „domaćih“ bakterija i načina na koji će organizam reagovati u kontaktu sa njima. Interesantno je da su se ove bolesti pojavile prvo na zapadnoj hemisferi zemljine kugle i da su se proširile na istočnu hemisferu tek kada se i na istoku preuzeo tzv. „zapadni stil“ života a najviše kroz prihvatanje dijete sa preteranim konzumiranjem zasićenih masti, procesuiranog crvenog mesa, ugljenih hidrata a smanjenim unosom vlakana kroz žitarice, voće i povrće. Na to se nadovezuje preterana upotreba antibiotika, kontakti sa brojnim toksičnim hemikalijama a što je sve upravo imalo negativan uticaj na crevnu mikrobiotu. Generalno, u obe bolesti je došlo do drastičnog smanjenja ranolikosti crevne mikrobiote koja je postajala sve siromašnija po ukupnom broju a zatim po poremećenom odnosu „dobrih“ i „loših“ bakterija. Uočeno je smanjenje broja antiinflamatornih sojeva poput *Faecalobacterium prausnitzii* a povećanjem proinflamatornih sojeva poput *Escherichia coli* i *Clostridium difficile*. I pored nedovoljnog poznavanja uticaja crevne disbioze na nastanak i tok ovih bolesti, trenutni terapijski pristupi u lečenju ovih oboljenja su upavo usmereni na pokušaj „normalizovanja“ crevnog mikrobioma, gde se pored brojne antiinflamatorne terapije koriste i probiotici, prebiotici, postbiotici, fekalna transplantacija.

Ključne reči: ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, mikrobiom, disbioza, probiotici

*Načelnik IBD centra, KBC Dr Dragiša Mišović, Beograd

VEZA IZMEĐU MIKROBIOTE CREVA I IMUNOGENOG POTENCIJALA HUMANIH DENDRITSKIH ČELIJA

Dušan Radojević¹, Sergej Tomić², Dušan Mihajlović^{3,4}, Maja Tolinački¹,
Bojan Pavlović⁵, Dragana Vučević², Svetlana Bojić⁶, Nataša Golić²,
Miodrag Čolić^{4,7} i Jelena Đokić¹

¹ Grupa za interakcije probiotika i mikrobiote sa domaćinom, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univerzitet u Beogradu ² Odeljenje za imunologiju i imunoparazitologiju, Institut za primenu nuklearne energije, Univerzitet u Beogradu ³ Medicinski fakultet - Vojnomedicinska akademija, Univerzitet odbrane u Beogradu ⁴ Medicinski fakultet u Foči, Univerzitet Istočno Sarajevo, Bosna i Hercegovina ⁵ PHYTONET d.o.o, Beograd, Srbija ⁶ HITTest d.o.o, Beograd, Srbija ⁷ Srpska akademija nauke i umetnosti, Beograd, Srbija

Dendritske ćelije (DC) su mijeloidne regulatorne ćelije sposobne da prepoznaju molekulske obrasce mikroorganizama (MAMP), i indukuju diferencijaciju naivnih antigen specifičnih T limfocita u efektorske pomoćničke (engl *T helper*, *Th-cells*), citotoksične i regulatorne T limfocite. Imunogene i tolerogene funkcije efektorskih T ćelija upravo zavise od načina na koji su DC aktivirane tokom svog životnog ciklus. Iako su do sada razvijeni različiti protokoli za dobijanje imunogenih i tolerogenih DC, varijacije u efikasnosti ovih ćelija predstavljaju ključnu prepreku za širu primenu kod pacijenata sa tumorom ili autoimunskim bolestima. Cilj našeg istraživanja je bio da ispitamo da li postoji povezanost između varijacije u osobinama DC i sastava fekalne mikrobiote. DC su diferencirane iz monocita periferne krvi zdravih donora u prisustvu GM-CSF/IL-4 (nezrele DC, imDC) i stimulirane sa LPS/IFN- γ (zrele DC, mDC), a u uzorcima fecesa je sekvenciran deo gena za 16S rRNK. Pokazano je da među donorima postoji velika varijacija u ekspresiji imunogenih i tolerogenih markera na imDC i mDC, i u nivou promene ovih markera nakon stimulacije imDC sa LPS/IFN- γ . Analizama asocijacije je pokazano da ekspresija CD1a i IL-10 na imDC negativno korelira sa diverzitetom mikrobiote, dok ekspresija TNF- α u imDC pozitivno korelira sa diverzitetom fekalne mikrobiote. Zastupljenost taksona koji proizvode masne kiseline kratkog lanca (engl. *Short chain fatty acid*, SCFA), *Butyricimonas* i *Alistipes*, kao i koncentracije ovih metabolita u fecesu su pozitivno povezane sa ekspresijom molekula uključenih u tolerogene funkcije DC, a negativno povezane sa ekspresijom molekula uključenih u imunogene funkcije DC, kao i sposobnost ovih ćelija da indukuju diferencijaciju T ćelija u Th1 ćelije. Najznačajniji rezultat je ukazao na pozitivnu korelaciju između učestalosti *Bifidobacterium bifidum* i nivoa ekspresije CD83 na mDC, dok učestalost *Akkermansia muciniphila* negativno korelira sa ekspresijom ovog markera. Ovi rezultati su ukazali na to da bi ciljane izmene mikrobiote mogle značajno da unaprede efikasnost imunogenih DC vakcina za borbu protiv tumora, kao i protokole za dobijanje tolerogenih DC koje su pogodne za terapiju autoimunskih bolesti. (Ova studija je finansirana sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja R. Srbije, ugovori br. 451-03-68/2022-14/200019, 451-03-68/2022-14/200042, kao i Fonda za nauku, projekat PROMIS Nano-MDSC-Thera #6062673).

Ključne reči: dendritske ćelije, mikrobiota, masne kiseline kratkog lanca, *Bifidobacterium bifidum*

MASNE KISELINE KRATKOG LANCA POVEĆAVAJU KAPACITET
HUMANIH MIJELODINIH SUPRESORSKIH ČELIJA
DA INDUKUJU REGULATORNE T ČELIJE

Tamara Rakić¹, Marina Bekić², Milan Marković², Jelena Đokić³,
Ivan Jojić⁴, Dušan Radojević³, Miodrag Čolić^{4,5}, Sergej Tomić²

¹ *Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija;*

² *Institut za primenu nuklearne energije, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija;*

³ *Institut za molekularnu genetiku i genetsko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija;*

⁴ *Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina;*

⁵ *Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija*

Masne kiseline kratkog lanca (engl. short chain fatty acid, SCFA) kao što su butirat (C4), propionat (C3) i acetat (C2), predstavljaju ključne metabolite putem kojih mikrobiota creva reguliše imunski odgovor domaćina. Međutim efekti SCFA na fenotip i funkcije mijeloidnih supresorskih ćelija (MDSC), koje inače imaju presudnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora u tumoru, autoimunosti i hroničnim infekcijama, nisu dovoljno proučavani. U ovom radu je ispitivan uticaj C4, C3 i C2 na fenotip i funkcije MDSC, i to na modelu mononuklearnih MDSC (M-MDSC) indukovanih iz CD4⁺ monocita periferne krvi čoveka pomoću GM-CSF i IL-6. Odabrane su doze SCFA koje suprimiraju proliferativni odgovor mononuklearnih ćelija periferne krvi *in vitro*, bez izazivanja citotoksičnih efekata (C4-75 μM, C3-150 μM i C2-1.25mM). U ovim dozama su sve tri vrste SCFA povećale procenat CD33⁺CD14⁺HLA-DR^{low/-} ćelija, koje fenotipski odgovaraju M-MDSC, u odnosu na kontrolne M-MDSC indukovane bez SCFA. M-MDSC-SCFA su posedovale nižu ekspresiju NLRP3, CCR7, CD205, CD68, TNF-α i IL-6 u odnosu na kontrolne M-MDSC, čak i nakon stimulacije ćelija sa LPS i IFN-γ. Međutim ove ćelije su posedovale i nižu ekspresiju molekula uključenih u supresiju imunskog odgovora (IL-10 i CD73). I pored toga, M-MDSC-SCFA, pogotovo M-MDSC-C4, su ispoljavale više ILT-3, snažnije su suprimirale proliferaciju T ćelija, kao i produkciju IFN-γ, TNF-α i IL-17 od strane T ćelija u odnosu na M-MDSC. Ovakav fenomen je korelirao sa većim kapacitetom M-MDSC-SCFA da indukuju Th2, FoxP3⁺ Treg i FoxP3⁻ Tr1 ćelije u kokulturi. Dobijeni rezultati ukazuju da SCFA inhibiraju brojne funkcije M-MDSC, ali povećavaju njihov kapacitet da suprimiraju imunski odgovor i indukuju Treg, što sve doprinosi boljem razumevanju efekata SCFA na funkcije MDSC, ali i razvoju efikasnijeg protokola za terapiju autoimunskih bolesti pomoću M-MDSC-SCFA. Studija je finansirana od strane Fonda za nauku Republike Srbije, PROMIS #6062673, Nano-MDSC-Thera.

Ključne reči: kratkolančane masne kiseline, mikrobiota, mijeloidne supresorske ćelije, imunski odgovor, regulatorne T ćelije

NOVI TRENDOWI U IZUČAVANJU PROBIOTIKA SA ZDRAVSTVENIM EFEKTOM: OD ZDRAVIH CREVA DO MENTALNOG ZDRAVLJA

Nataša Golić, Amarela Terzić-Vidojević, Ivana Strahinić, Katarina Veljović,
Maja Tolinački, Milica Živković, Jelena Đokić, Jovanka Lukić, Miroslav Dinić,
Svetlana Soković Bajić, Nikola Popović, Emilija Brdarić,
Dušanka Popović, Dušan Radojević

*Grupa za interakcije probiotika i mikrobiote sa domaćinom,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univerzitet u Beogradu*

Konvencionalna istraživanja u oblasti funkcionalne hrane sa probiotikima su prvenstveno bila fokusirana na prednosti probiotika za zdravlje creva. Međutim, najnovija istraživanja sve više potvrđuju dvosmernu vezu mikrobiote creva sa drugim organima, kao što su pluća, jetra, pankreas, bubrezi, pa čak i centralni i periferni nervni sistem, što je otvorilo nove oblasti istraživanja upotrebe probiotika u prevenciji i tretmanu različitih bolesti.

Naša najnovija istraživanja ukazuju da pojedini probiotički sojevi mogu imati različite pozitivne probiotičke efekte. Neki od primera su probiotički soj *Lactobacillus paraplantarum* BCGG11 ispoljava pozitivne efekte na prevenciju dijabetesa i usporavanje komplikacija dijabetesa na jetri i bubrežima; *Lactobacillus fermentum* BGHV110 produžava životni vek *Caenorhabditis elegans* i poboljšava fiziološke karakteristike vezane za starenje, uključujući lokomotornu funkciju i metabolizam lipida; *Lactobacillus plantarum* BGPKM22 ispoljava anti-oksidativne i anti-inflamatorne efekte na ćelijama pluća i predstavlja osnov za izučavanje uloge probiotika u modulaciji imunskog odgovora u plućima; pojedini sojevi učvršćuju tesne veze među epitelijalnim ćelijama creva, sprečavajući da patogene bakterije i njihovi toksini prođu crevnu barijeru i transportuju se do udaljenih organa i tkiva; dok *Lactobacillus brevis* BGZLS10-17 proizvodi γ -amino buternu kiselinu, važan imunomodulator i neurotransmiter, koji ispoljava anksioli-tičke i antidepressivne efekte, te ima potencijal da bude korišćen kao psihobiotik.

Iako je potrebno da se urade opsežna klinička ispitivanja kako bi se razjasnio tačan mehanizam probiotičkog načina delovanja u specifičnim bolestima, očekuje se da će u bliskoj budućnosti biološki efekat probiotika na specifična zdravstvena stanja otvoriti potpuno novi put za personalizovane lekove i zdravstvenu zaštitu, koji mogu da se prilagode prema mikrobioti creva određenih pojedinaca.

Ključne reči: probiotici, mikrobiom, personalizovana medicina

POVEZANOST SASTAVA MIKROBIOTE CREVA SA EFIKASNOŠĆU
TERAPIJE ZASNOVNE NA SUPRESORSKIM ČELIJAM MIJELOIDNOG
POREKLA U ŽIVOTINJSKOM MODELU MULTIPLE SKLEROZE

Dušan Radojević¹, Marina Bekić², Alisa Gruden-Movsesijan²,
Nataša Ilić², Miroslav Dinić¹, Nataša Golić¹, Dragana Vučević³,
Jelena Đokić¹, Sergej Tomić²

¹ Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu;

² Institut za primenu nuklearne energije, Univerzitet u Beogradu;

³ Medicinski fakultet - Vojnomedicinska akademija, Univerzitet odbrane u Beogradu

Mikroorganizmi koji naseljavaju digestivni trakt sve češće se dovode u vezu sa efikasnošću različitih imunoloških terapija. Supresorske ćelije mijeloidnog porekla (MDSC) su jedne od ključnih ćelija koje suprimiraju anti-tumorski imunski odgovor. Sa druge strane njihova funkcija u autoimunskim bolestima kao što je multipla skleroza (MS) i terapijski potencijal za lečenje ovih bolesti nije dovoljno ispitan. Stoga je cilj ovog istraživanja bio da se ispita potencijal *in vitro* dobijenih MDSC u ublažavanju simptoma eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (EAE), animalnog modela multiple skleroze, i kako je efikasnost ove terapije povezana sa sastavom mikrobiote creva. Autologe MDSC su dobijene iz ćelija kostne srži Dark Agouti pacova u prisustvu FLT3, GM-CSF i IL-6, a deo ćelija je dodatno stimulisan sa prostaglandinom (PG)E2 (MDSC-PGE2). MDSC i MDSC-PGE2 su primenjene kao pojedinačna doza kod EAE životinja, nakon indukcije bolesti. Terapija sa MDSC-PGE2 je dovela do značajnog ublaženja simptoma EAE, kasnijeg početka bolesti i do skraćivanja perioda tokom kojeg su uočeni simptomi bolesti. Ovaj rezultat je praćen smanjenim procentom interferon (IFN)- γ i interleukin (IL)-17-produkujućih ćelija i povećanim procentom regulatornih T limfocita u kičmenoj moždini i slezini, ukazujući na sposobnost MDSC-PGE2 da smanje funkciju patološki aktiviranih inflamatornih ćelija u ciljnom organu kao i sitemsku inflamaciju. Uočen je i zaštitni efekat obe terapije na integritet crevne barijere. Indukcija bolesti u kontrolnim životinjama smanjila je zastupljenost bakterijskih rodova koji proizvode masne kiseline kratkog lanca (engl. *Short chain fatty acid*, SCFA), a povećala učestalost taksona povezanih sa progresijom MS i EAE. Zastupljenost bakterija koje imaju imunoregulatorna svojstva povećava se prilikom MDSC-PGE2 terapije, dok je PICRUST2 analiza ukazala na potencijalne metaboličke puteve uključene u sintezu SCFA i poliamina koji mogu da doprinesu zaštitnom efektu koji ostvaruje ova terapija. Ovi rezultati su pokazali da bi modifikacije u sastavu i funkciji crevne mikrobiote mogle da budu od značaja za poboljšanje terapijskog učinka MDSC u autoimunskim bolestima kao i unaprede *in vitro* protokole za dobijanje supresivnih MDSC. (Ova studija je finansirana sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja R. Srbije, ugovori br. 451-03-68/2022-14/200019, 451-03-68/2022-14-200042 i Fonda za nauku, PROMIS Nano-MDSC-Thera #6062673).

Ključne reči: Multipla skleroza, supresorske ćelije mijeloidnog porekla, crevna mikrobiota, imunoregulatorni mehanizmi, 16S rRNK funkcionalna predikcija

LEKCIJE *TRICHINELLA SPIRALIS* O MODULACIJI AUTOIMUNOSTI I MIKROBIOTE

Alisa Gruden-Movsesijan¹, Nataša Ilić¹, Ljiljana Sablijić¹,
Ljiljana Sofronić-Milosavljević¹, Jelena Đokić², Dušan Radojević²,
Dušica Stojanović³, Petar Uskoković³, Sergej Tomić¹

¹ Institut za primenu nuklearne energije, Univerzitet u Beogradu;

² Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu;

³ Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu

Helminth *Trichinella spiralis* poseduje potencijal da u organizmu domaćina indukuje tolerogene mehanizme koji mogu da obuzdaju prekomernu inflamaciju, i na taj način ostvaruje blagotvoran efekat na ishod eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa (EAE), životinjskog modela autoimunske bolesti ljudi multiple skleroze. Ovaj parazit ostvaruje uticaj na imunski sistem domaćina putem ekskretorno-sekretornih produkata (ES L1), koje inkapsulirana mišićna larva kontinuirano oslobađa tokom života. Naši prethodni rezultati su pokazali da protektivni efekat infekcije sa *T. spiralis* može da se reprodukuje primenom ES L1 produkata ovog parazita. ES L1 produkti indukuju tolerogeni status dendritskih ćelija i pokreću anti-inflamatorni i regulatorni imunski odgovor koji suzbija hroničnu inflamaciju karakterističnu za EAE. Novi sistem dostave ES L1 putem PLGA nanovlakana dizajniran je da podseća na situaciju koja se dešava u inficiranom organizmu tj. na otpuštanje produkata od strane mišićne larve. PLGA nanovlakna, izabrana za pravljenje implanta zbog svoje biokompatibilnosti i biorazgradivosti, uspešno isporučuju ES L1 produkte koji dovode do ublažavanja toka relapsno/remitentnog oblika EAE kod Dark Agouti pacova. Ispitivanje mehanizama koji su zaslužni za ublažavanje EAE pokazalo je da i na sistemskom nivou i u ciljnom tkivu, kičmenoj moždini, ES L1 tretman dovodi do prelaska sa pro- na anti-inflamatorni imunski odgovor. Tretman PLGA-ES L1 takođe sprečava narušavanje epitelne barijere creva, koja je prisutna kod EAE, što se ogleda u uspešnom održavanju ekspresije mRNA za kaludin i okludin, najvažnijih proteina tesne veze između endotelnih ćelija gastrointestinalnog trakta. Uočeni zaštitni efekat je bio praćen ponovnim uspostavljanjem diverziteta crevne mikrobiote koji je bio poremećen kod životinja kod kojih je izazvan EAE. (Ova studija je finansirana sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja R. Srbije, ugovor br. 451-03-68/2022-14/200019, kao i Fonda za nauku, projekat PROMIS Nano-MDSC-Thera #6062673).

Ključne reči: *Trichinella spiralis*, EAE, mikrobiota, PLGA, imunomodulacija



Nano
MDSC
Thera