



Nano
MDSC
Thera



Фонд за науку
Републике Србије



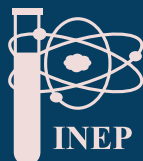
worldMSday

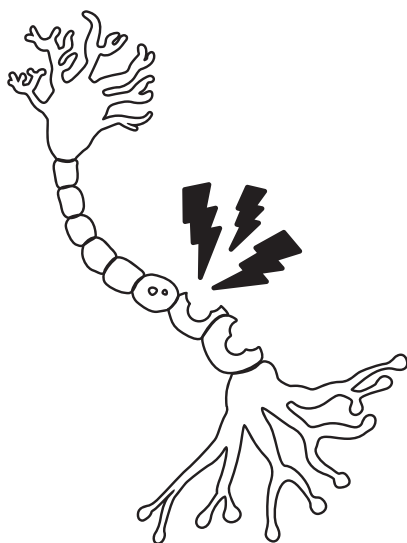


СВЕТСКИ ДАН
БОРБЕ ПРОТИВ
**МУЛТИПЛЕ
СКЛЕРОЗЕ**

30. МАЈ 2022.

ПРОГРАМ





СВЕТСКИ ДАН
БОРБЕ ПРОТИВ
**МУЛТИПЛЕ
СКЛЕРОЗЕ**

30. МАЈ 2022.

ПРОГРАМ

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

др Сергеј ТОМИЋ, виши научни сарадник,
Институт за примену нуклеарне енергије,
Универзитет у Београду

др Јелена ЂОКИЋ, виши научни сарадник,
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство,
Универзитет у Београду

др Душица СТОЈАНОВИЋ, научни саветник,
Технолошко-металуршки факултет,
Универзитет у Београду

Душан РАДОЈЕВИЋ, истраживач сарадник,
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство,
Универзитет у Београду

10:00-10:15

УВОДНА РЕЧ

10:15-10:45

Мултипла склероза у Србији – перспектива организације пацијената

др Милош Рокић

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

10:45-11:15

Важне чињенице о дечијој и адолесцентној мултиплој склерози

др сци. мед. Блажо Николић

Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину

11:15-11:45

ПАУЗА

11:45-12:00

Примена мијелоидних супресивних ћелија ублажава симптоме и доприноси очувању цревне баријере и микробиоте у релапсно ремитентном моделу мултипле склерозе код експерименталних животиња

др Јелена Ћокић

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

12:00-12:15

Улога мијелоидних супресорских ћелија у модулацији хроничног облика мултипле склерозе

др Сергеј Томић

Институт за примену нуклеарне енергије

12:15-12:30

ДИСКУСИЈА

12:30-12:45

ПАУЗА

12:45-13:15

Улога имунских ћелија црева у мултиплој склерози

др Ђорђе Миљковић

Институт за биолошка истраживања

“Синиша Станковић”, Институт од националног значаја за Републику Србију

13:15-13:30

Достава простагландина Е2 помоћу наночестица злата активира супресивна својства мијелоидних супресорских ћелија и ублажава клинички ток мултипле склерозе у анималном моделу

Марина Бекић

Институт за примену нуклеарне енергије

13:30-13:45

Развој иновативних приступа за третман мултипле склерозе-примена продуката *T. spiralis* и достава путем биодеградабилних нановлакана

др Наташа Илић

Институт за примену нуклеарне енергије

13:45-14:00

ДИСКУСИЈА

14:00-15:00

КОКТЕЛ

Novel Immunotherapeutic Approaches for Autoimmune Diseases based on Myeloid Derived Suppressor Cells induced by Nanomaterials

Нови имунотерапијски приступи за лечење аутоимунских болести помоћу суперсорских ћелија мијелоидног порекла индукованих наноматеријалима

Nano-MDSC-Thera

Постоји велика потреба за новим и ефективнијим приступима за лечење мултипле склерозе (МС), аутоимунског обољења (АО) које се карактерише претераном активацијом инфламацијских мијелоидних ћелија и дисбиозом микробиоте црева (МЦ). Супресорске ћелије мијелоидног порекла (MDSC) имају изванредан имунорегулаторни потенцијал, али је њихова улога и терапијски потенцијал за лечење МС недовољно проучена. *Nano-MDSC-Thera* је окупио мултидисциплинарни тим са Института за примену нуклеарне енергије, Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство и Технолошко-металуршког факултета, у циљу проналажења нових терапијских приступа за лечење АО помоћу MDSC.

Испитивањем *in vitro* протокола за добијање MDSC *in vitro* и њиховог терапијског потенцијала у мишјем моделу експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (EAE) као и проналажењем начина за циљано повећање толерогеног потенцијала MDSC помоћу имunosупресивних наночестица (НЧ), и система за достављање биоактивних молекула помоћу биоразградивих нановлакна у EAE моделу, *Nano-MDSC-Thera* ће допринети бољем разумевању улоге MDSC у АО, и њиховог терапијског потенцијала:

- 1) као потенцијалне ћелијске терапије,
- 2) могућношћу за њихову циљану индукцију коришћењем нових приступа у наномедицини и
- 3) проналажењем нових начина за повећање толерогених ефекта MDSC у АО модулацијом састава МЦ и њихових метаболита.

Ова истраживања ће омогућити проналажење нових прецизнијих приступа у лечењу АО, и представљају добру основу за будућа клиничка испитивања усмерена на смањење трошкова лечења АО.

ТРАЈАЊЕ 12.07.2020.
ПРОЈЕКТА 12.07.2022.

БУЏЕТ 199,727.74
ПРОЈЕКТА EUR

МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА У СРБИЈИ – ПЕРСПЕКТИВА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ПАЦИЈЕНАТА

Милош Рокић*

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Мултпла склероза је водећи проузроковач инвалидитета младих радно способних људи у Србији. Ово је прогресивна, неуролошка болест аутоимунске природе која се у последњој деценији развојем фармакотерапијских и рехабилитационих интервенција постепено претвара у хроничну болест која не мора резултирати инвалидитетом и са којим се може живети. У Србији приближно 15000 људи болује од мултипле склерозе, то су преодминантно жене (у односу 1:3). Студија из 2018. указује да испод 10% оболелих има свест о свом неуролошком статусу, просечно чекање на успостављање дијагнозе је око 2 године, а мали постотак људи (свега 10%) се лечи о трошку фонда здравственог осигурања. Већина испитаника опажа здравствену заштиту и негу у иностранству као пожељну. Мисија Друштва мултипле склерозе Србије је искорењивање болести кроз деловање на интеграцији три терапијска аспекта (фармакотерапијски, психотерапијски и физикално терапијски). Друштво мултипле склерозе је усвојило препоруке европске иницијативе за здравље мозга (*MS Brain Health Initiative*) које препоручују што раније укључење особа са МС на фармако- и психотерапијски третман. Друштво мултипле склерозе Србије већ двадесет година има психосоцијално саветовалиште за оболеле, где се примењује психолошко саветовање и системска породична терапија и од скора логотерапија. Током минулих пет година је укључено у програм подршке у групи МУЛТИАрт. Поред тога друштво је ангажовано на едукацији оболелих и чланова породице, на повезивању са системом здравства и социјалне заштите. Новији правци Друштва мултипле склерозе Србије су усмерени на родитељство упркос мултиплој скерози и на побољшање квалитета живота педијатријских МС пацијената. Такође један од најприоритетнијих циљева јесте подизање нивоа информисаности самих оболелих о својој болести, као постављање платформе за комуникацију са онима који не разумеју болест.

Кључне речи: Мултипла склероза, Друштво мултипле склерозе Србије, едукација, информисаност

*представник Друштва мултипле склерозе Србије при европској платформи за МС

ВАЖНЕ ЧИЊЕНИЦЕ О ДЕЧЈОЈ И АДОЛЕСЦЕНТНОЈ МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ

Блажо Николић¹, Никола Иванчевић¹,
Јанко Самарџић^{1,2}, Јасна Јанчић^{1,2}

¹Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину

²Медицински факултет, Униферзитет у Београду

Мултипла склероза (МС) је аутоимуна, хронична, неуродегенеративна и инфламаторна болест централног нервног система (ЦНС). МС представља неизлечиву болест и један од најчешћих узрока нетрауматског инвалидитета код младих одраслих особа у свету. Најчешће се јавља између друге и пете деценије живота, а дијагноза се веома ретко поставља после 50. године живота, као и у развојном добу, пре 18. године. Мултипла склероза код деце и адолесцената (ПедМС) је ретко обољење које се јавља код 2,5 до 10% од укупног броја оболелих. Главна патолошка карактеристика болести је накупљање демиелинизационих плакова у сивој и белој маси мозга и кичмене мождине. ПедМС је мултифакторијално обољење и настаје као последица интеракције генетичких фактора, сложених имунски посредованих механизма и фактора животне средине (низак ниво витамина Д, недовољно излагање сунчевом ултраљубичастом зрачењу, инфекција Епштајн–Баровим вирусом, изложеност дувану и гојазност). Процењује се да 2020. године око 2,8 милиона људи (35,9 на 100 000 становника) у свету болује од МС, као и да је број оболелих за 30% већи у односу на 2013. годину. На основу података из 47 земаља света до 2020. године пријављено је преко 30 000 оболелих од ПедМС. Седам година раније, 2013. године, аутори из тридесет и четири државе света су пријавили само 7 000 оболелих од ПедМС. Терапијски приступ у ПедМС подразумева лечење егзацербација болести, симптоматску терапију и неурорехабилитацију, а последњих година и примену имуномодулаторне терапије. Последњих година ПедМС посебно заокупља пажњу истраживача у клиничкој и научној заједници широм света због својих специфичности у погледу етиологије, патофизиологије, радиолошке презентације и фармакотерапијских протокола.

Кључне речи: мултипла склероза, дечја и адолесцентна мултипла склероза, аутоимуна болест, неуродегенерација, имуномодулаторна терапија

ПРИМЕНА МИЈЕЛОИДНИХ СУПРЕСИВНИХ ЋЕЛИЈА УБЛАЖАВА СИМПТОМЕ
И ДОПРИНОСИ ОЧУВАЊУ ЦРЕВНЕ БАРИЈЕРЕ И МИКРОБИОТЕ У
РЕЛАПСНО РЕМИТЕНТНОМ МОДЕЛУ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ
КОД ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИХ ЖИВОТИЊА

Душан Радојевић¹, Марина Бекић², Алиса Груден-Мовсесијан²,
Наташа Илић², Мирослав Динић¹, Наташа Голић¹,
Драгана Вучевић³, Јелена Ћокић¹, Сергеј Томић²

¹Институт за молекуларну генетику и генетско инжењерство, Универзитет у Београду

²Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

³Медицински факултет Војномедицинске академије,
Универзитет одбране, Београд

Неадекватно активиране мијелоидне ћелије као и поремећаји у функцији интестиналне баријере и нарушен баланс у саставу цревне микробиоте су важни чиниоци који доприносе развоју мултипле склерозе код људи. Улога мијелоидних супресивних ћелија (*MDSC*) у активној супресији анти-туморског имунског одговора је добро позната. За разлику од тога, није познато да ли би њихов имуносупресивни потенцијал могао да буде користан у терапији аутоимунских болести, где је потребно зауставити неадекватно активиране имунске ћелије усмерене против сопственог организма. Циљ наших истраживања је био да развијемо протокол за добијање *MDSC* из ћелија костне сржи пацова и да испитамо ефекте ових ћелија на симптоме експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса код пацова, модела мултипле склерозе са релапсно-ремитентним карактером. Испитивали смо ефекте *MDSC* добијених у присуству простагландина E_2 (*PGE2*) или у одсуству овог стимулуса. Иако су ћелије добијене на ове начине испољиле снажну супресивну активност према активираним имунским ћелијама у култури ћелија, само су *MDSC* стимулисане са *PGE2* довеле до ублажавања симптома ЕАЕ, до каснијег почетка болести, као и до скраћивања периода током кога су уочни симптоми болести. Учени ефекат на клиничке знаке болести био је у сагласности са смањивањем броја проинфламацијских ћелија (*CD4⁺IL-17⁺* Т ћелије и *IFN- γ ⁺NK* ћелије) и повећањем броја регулаторних Т лимфоцита у кичменој мождини и у слезини, што је указало на то да *MDSC* имају способност да смање функцију патолошки активираних инфламаторних ћелија у циљном органу као и ситемску инфламацију. Поред овог ефекта на имунски одговор *MDSC* терапија је спречила нарушавање баријере црева и омогућила очување биодиверзитета и састава бактерија у цревима. Добијени резултати указали су на велики потенцијал за даља истраживања *MDSC* терапије у лечењу мултипле склерозе. Студија је финансирана од стране Фонда за науку Републике Србије, ПРОМИС #6062673, Nano-MDSC-Thera.

Кључне речи: Мултипла склероза, Супресорске ћелије мијелоидног порекла, цревна микробиота, имунорегулаторни механизми

УЛОГА МИЈЕЛОИДНИХ СУПРЕСОРСКИХ ЋЕЛИЈА У МОДУЛАЦИЈИ ХРОНИЧНОГ ОБЛИКА МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Марина Бекић¹, Наташа Илић¹, Јелена Ђокић², Душан Радојевић²,
Драгана Вучевић³, Саша Василев¹, Сергеј Томић¹

¹Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

²Институт за молекуларну генетику и генетско инжењерство, Универзитет у Београду

³Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране, Београд

Мијелоидне супресорске ћелије (*MDSC*) представљају хетерогену популацију имунорегулаторних ћелија које се накопљају у патолошким стањима, као што су тумор, инфекције и аутоимунске болести. *MDSC* доприносе спречавању ефикасног имунског одговора и погоршавају ток болести у тумору и инфекцијама. Међутим, њихова улога у аутоимунским болестима, поготово у неуроинфламаторним болестима посредованим *Th17* ћелијама, каква је мултипла склероза (*МС*), није довољно разјашњена. Наша истраживања су показала да мононуклеарне (*М*)-*MDSC* пореклом из човека или *C57-BL6* мишева, поседују велики капацитет да инхибирају активацију и пролиферацију Т ћелија услед испољавања бројних супресивних молекула. Такође, *М*-*MDSC* инхибирају диференцијацију *Th17* ћелија, а потенцирају настанак регулаторних *IL-10*-продукујућих Т ћелија, поготово након активације *MDSC* са простагландином E_2 (*PGE2*). У експерименталном аутоимунском енцефаломијелитису (*ЕАЕ*) изазваног мијелин олигодендроцитним гликопротеином (*MOG*), хроничном моделу *МС* код *C57-BL6* мишева, деплеција *М*-*MDSC* доприноси погоршању тока болести, док њихова терапијска примена има супротан ефекат. Наиме, примена *М*-*MDSC* третираних са *PGE2* доводи до смањења симптома *ЕАЕ*, системског смањења проинфламаторних цитокина, као и смањења броја *Th17* ћелија у слезини, дренарајућим лимфним чворовима и Пејеровим плочама црева. Овакав феномен је праћен смањењем леукоцитног инфилтрату у мозгу и кичменој мождини, смањењем оштећења мијелина, а порастом броја *IL-10*-продукујућих регулаторних Т ћелија у анализираним органима. Ови резултати указују на то да би *MDSC* добијене *in vitro* помоћу *PGE2*, потенцијално могле бити примењене као ефикасна ћелијска терапија у превенцији релапса *МС*-а, за шта је неопходно направити даљу транслацију протокола за ћелијску терапију и спровести контролисана клиничка испитивања. Студија је финансирана од стране Фонда за науку Републике Србије, ПРОМИС #6062673, Nano-MD-SC-Thera.

Кључне речи: Мијелоидне супресорске ћелије, модел хроничног *МС*-а, *Th17* ћелије, регулаторне Т ћелије, простагландин E_2 .

УЛОГА ИМУНСКИХ ЋЕЛИЈА ЦРЕВА У МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ

Ђорђе Миљковић

*Одељење за имунологију, Институт за биолошка истраживања
“Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију,
Универзитет у Београду*

Ћелије имунског система које се налазе у цревима имају изузетно важну улогу у контроли нашег односа са микробиотом, комплексном заједницом микроорганизама који се налазе у цревима. Сматра се и да је еволуција имунског система кичмењака блиско повезана са колонизацијом великог броја коменсалних микроорганизама у цревима. Све је више података да имунске ћелије црева имају кључну улогу у регулацији функционисања имунског система и у другим деловима организма, па и у самом централном нервном систему. Аутоимунске болести, у које спада и мултипла склероза, имају као главну особину неадекватно функционисање имунског система, односно реактивност имунског система против структура сопственог организма. Савремена истраживања су усмерена ка откривању доприноса имунских ћелија црева у настанку, прогресији, али и регулацији аутоимунског одговора усмереног против централног нервног система у мултиплој склерози. Овде ће бити представљена нека од тих истраживања, укључујући и она која се обављају на Одељењу за имунологију нашег института. Истраживања која ће бити представљена су финансирана од стране Министарства за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије (451-03-68/2022-14/200007) и Фонда за науку Републике Србије (Пројекат GUTtoAID, 7742898).

Кључне речи: мултипла склероза, црева, лимфоцити, микробиота.

ДОСТАВА ПРОСТАГЛАНДИНА E₂ ПОМОЋУ НАНОЧЕСТИЦА ЗЛАТА АКТИВИРА СУПРЕСИВНА СВОЈСТВА МИЈЕЛОИДНИХ СУПРЕСОРСКИХ ЋЕЛИЈА И УБЛАЖАВА КЛИНИЧКИ ТОК МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ У АНИМАЛНОМ МОДЕЛУ

Марина Бекић¹, Наташа Илић¹, Јелена Ђокић²,
Душан Радојевић², Душица Стојановић³,
Алиса Груден-Мовсесијан¹, Милан Марковић¹ и Сергеј Томић¹

¹Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

²Институт за молекуларну генетику и генетички инжењеринг, Универзитет у Београду

³Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Мијелоидне супресорске ћелије (*MDSC*) представљају једне од кључних ћелија регулатора хроничних инфламацијских стања, са великим потенцијалом да инхибирају нежељен имунски одговор, ограничавајући тиме и ткивна оштећења. Претходно смо показали пожељан терапијски ефекат након примене *MDSC* третираних са простагландином E₂ (*PGE2*) у анималним моделима релапсно-ремитентне и хроничне мултипле склерозе (*MC*). Осим ћелијске терапије, кључно је испитати да ли се *PGE2* сигнал може доставити директно у организам, чиме би се избегла потреба за ћелијском терапијом. Међутим, броји подаци говоре да *PGE2* примењен у солубилној форми може имати бројне нежељене ефекте. Стога је у овом раду испитан систем доставе *PGE2* мијелоидним ћелијама помоћу наночестица злата (*GNP*). Испитивања су показала да *PGE2* достављен путем *GNP* снажно активира супресивна својства *MDSC* пореклом из костне сржи *C57-BL6* мишева, што је било праћено значајно већом експресијом анти-инфламацијских маркера и супресије пролиферације Т ћелија, у поређењу са ћелијама које су третиране било самим *GNP* или солубилним *PGE2*. У хроничном моделу *MC*-а, експерименталном аутоимунском енцефаломијелитису (*EAE*) код *C57-BL6* мишева, терапијска примена *GNP-PGE2* је одложила почетак и смањила тежину клиничке слике болести, за разлику од самих *GNP*. Блажи клинички симптоми су корелирали са смањеним серумским нивоима про-инфламацијских цитокина. Додатно, терапија са *GNP-PGE2* смањила је заступљеност аутореактивних ефекторских и меморијских Т ћелија које продукују *IFN-γ* и *IL-17*, а повећала је удео регулаторних Т ћелија које продукују *IL-10* и *TGF-β*. *GNP-PGE2* су супримирале пролиферацију аутореактивних Т ћелија и диференцијацију *Th17* ћелија из оболелих мишева. Адоптивни трансфер енцефалитогених ћелија третираних са *GNP-PGE2*, али не солубилним *PGE2* или *GNP*, довео је до ублажене клиничке манифестације болести. Наведени резултати указују на велики потенцијал терапијске примене *GNP-PGE2* у циљу поспешивања супресивних својстава *MDSC* и ублажавања симптома код акутне прогресије *MC*-а. Овај пројекат финансира Фонд за науку Републике Србије (*Nano-MDSC-Thera*, #6062673).

Кључне речи: мијелоидне супресорске ћелије, простагландин E₂, наночестице злата, експериментални аутоимунски енцефаломијелитис.

РАЗВОЈ ИНОВАТИВНИХ ПРИСТУПА ЗА ТРЕТМАН
МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ - ПРИМЕНА ПРОДУКАТА *T. spiralis*
И ДОСТАВА ПУТЕМ БИОДЕГРАДАБИЛНИХ НАНОВЛАКАНА

Наташа Илић¹, Ивана Митић¹, Маја Косановић¹, Софија Гламочија¹,
Душица Стојановић², Петар Ускоковић², Љиљана Софронић-Милосављевић¹,
Алиса Груден-Мовсесијан¹, Сергеј Томић¹

¹Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду

²Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду

Trichinella spiralis поседује потенцијал да индукује толеранцију и обуздава претерани имунски одговор, чиме благотворно утиче на исход аутоимуних болести. Инфекција са *T. spiralis* ублажава тежину клиничке слике код експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ), анималног модела мултипле склерозе, кроз индукцију анти-инфламаторног и регулаторног типа одговора. Овај ефекат се постиже преко екскреторно-секреторних продуката мишићних ларви (*ES L1*) паразита, који утичу на статус сазревања и функцију дендритских ћелија (ДЋ) као најпотентнијих антиген презентујућих ћелија. *ES L1* индукује толерогени статус ДЋ што доводи до ублажавања *Th1* и *Th17* типа одговора и активације регулаторног типа имунског одговора и *in vitro* и *in vivo*. *ES L1*, примењен самостално и посредством третираних ДЋ, успешно ублажава тежину клиничке слике и трајање ЕАЕ на сличан начин на који то чини и сама инфекција. Конкретне компоненте *ES L1* одговорне за уочени феномен је потребно истражити, а на основу студија новим резултата, једну од могућности представљају и екстраћелијске везикуле (ЕВ), за које је у *in vitro* моделу показано да успешно репродукују ефекат укупног *ES L1* на поларизацију имунског одговора. У циљу превазилажења неких од препрека које се односе на пут примене и количину коришћених *ES L1* производа, дизајнирали смо нови систем за испоруку продукта који споро ослобађа *ES L1*, заснован на биоразградивим нановлакнима. *PLGA* нановлакна која носе *ES L1*, коришћена као поткожни имплантати, показала су се веома успешним у испоруци производа паразита и ублажавању тока релапсно/ремитентног ЕАЕ код *Dark Agouti* пацова. Добијени резултати јасно су указали да *PLGA* нановлакна као носач *ES L1* имају потенцијал у развоју новог приступа у третману мултипле склерозе. Ова студија је финансирана средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р. Србије, уговор бр. 451-03-68/2022-14/200019, као и Фонда за науку, пројекат ПРОМИС Nano-MDSC-Thera, #6062673.

Кључне речи: *Trichinella spiralis*, имуномодулација, експериментални ауто-имунски енцефаломијелитис, дендритске ћелије, *PLGA*



Nano
MDSC
Thera