



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ДИСФУНКЦИЈА ДЕНДРИТСКИХ ЋЕЛИЈА У ТУМОРУ ДОЈКЕ: ПОВЕЗАНОСТ ФАКТОРА РАСТА ВАСКУЛАРНОГ ЕНДОТЕЛА (VEGF) СА СТАТУСОМ МАТУРАЦИЈЕ ДЕНДРИТСКИХ ЋЕЛИЈА

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак:

Дендритске ћелије (DCs од енгл. Dendritic cells) су најефикасније антиген-презентујуће ћелије које својом вишеструком улогом заузимају централно место у индукцији и регулацији антитуморске активности.

Малигне ћелије су развиле читав низ механизма којима покушавају да избегну имунском надзору. Обзиром на кључну улогу које дендритске ћелије поседују у антитуморском имунском одговору, јасно је да управо ове ћелије представљају централно место дејства малигних ћелија. Резултати ранијих истраживања указују да је код пацијената са малигним туморима број циркулишућих и тумор-инфилтришућих DCs значајно снижен и јасно доказују постојање дефекта DCs који се огледа како у поремећају диференцијације и матурације, тако и у њиховом функционисању. Основне карактеристике њиховог дефекта су измењен матурациони профил, смањена антиген-презентујућа активност и експресија костимулаторних молекула као и редукована продукција интерлеукина -12 у одговору на матурационе стимулусе.

Описани су бројни солубилни фактори туморског порекла који могу довести до поремећаја матурације, диференцијације и функције DCs. Најзначајнији су фактор раста васкуларног ендотела (VEGF), TGF- β , IL-10, метаболити арахидонске киселине и др. Поједине студије показују да повећан ниво VEGF је у корелацији са редукованим бројем DCs у туморском ткиву и периферној крви пацијената са различитим типовима тумора уз истовремено повећан ниво незрелих DCs.

Циљеви истраживања:

Основни циљ: Основни циљ планираног истраживања јесте да се испитају функционалне и фенотипске карактеристике DCs пацијената са карциномом дојке, као и евентуални утицај VEGF и других солубилних фактора из тумора.

Циљ 1: Корелираћемо ниво експресије VEGF и број тумор инфилтришућих макрофага, зрелих и незрелих DCs у ткиву малигних и бенигних лезија дојке.



Циљ 2: У анализи имунофенотипског профила циркулишућих DCs пратићемо експресију CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) за утврђивање активационог статуса и CD83 као маркера зрелости.

Циљ 3: Испитиваћемо степен спонтане апоптозе DCs из периферне крви оболелих.

Циљ 4: Утврдити постојање евентуалне повезаности између серумског нивоа модулаторних фактора тумора као што је VEGF и степена апоптозе DCs периферне крви оболелих од карцинома дојке.

Циљ 5: Серијом *in vitro* експеримената испитаћемо евентуалне проапоптотичне ефекте солубилних продуката култура ткива карцинома дојке на апоптозу DCs здравих испитаника.

Циљ 6: *in vitro* испитаћемо имуномодулаторни ефекат рекомбинованог хуманог VEGF и неутралишућег анти-хуманог VEGF антитела на апоптозу DCs здравих испитаника.

Циљ 7: *in vitro* испитиваћемо цитотоксичност DCs оболелих и здравих који се налазе на различитим стадијумима матурације (зреле и незреле DCs).

Циљ 8: Испитати постојање евентуалне улоге CD40L (CD154) у спречавању тумор-индуковане апоптозе DCs. *In vitro* пратићемо антиапоптотични ефекат CD40L у култури DCs оболелих.

Руководилац пројекта:

асс. др Гордана Радосављевић

Главни истраживач:

асс. др Гордана Радосављевић

Ангажовани истраживачи:

асс. др Гордана Радосављевић

асс. др Немања Здравковић

асс. др Иван Јовановић

доц. др Дејан Баскић

Сузана Поповић, истраживач-сарадник