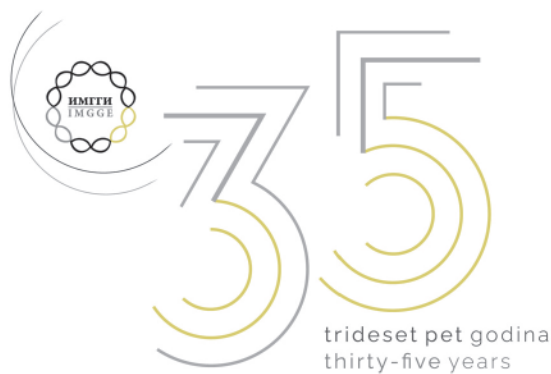


Broj 1 • septembar 2021. N° 1 • September 2021.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2021.
IMGGI • IMGGE

Sadržaj • Content

Personalizovana medicina i COVID-19: značaj genomskog profilisanja pacijenata i bioinformatike Branka Zukić, Biljana Stanković, Nikola Kotur	6	Personalized medicine and COVID-19: the importance of genomic host profiling and bioinformatics
Izotermalna amplifikacija posredovana petljom (LAMP) kao metoda za terensku detekciju SARS-CoV-2 virusa Mila Džisalov, Teodora Knežić, Ljiljana Janjušević, Željko D. Popović, Petar Kosijer, Ivana Gadjanski	21	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) as a point-of-care SARS-CoV-2 detection method
CRISPR-Cas9 tehnologija: od osnovnih istraživanja do kliničke prakse Marko Panić	33	CRISPR-Cas9 technology: from basic research to clinical application
Primena CRISPR/Cas9 tehnologije u otkrivanju novih molekularnih terapeutika Anita Skakić, Maja Stojilković	42	Application of CRISPR/Cas9 technology in the discovery of new molecular therapeutics
Nova paradigma u dijagnostici retkih bolesti Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dušan Keckarević	54	Diagnostics of rare diseases: New paradigm
Genetička i epigenetička karakterizacija varijantnih <i>DMPK</i> ekspanzija kao modifikatora fenotipa miotonične distrofije tipa 1 Jovan Pešović, Stojan Perić, Lana Radenković, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dušanka Savić-Pavićević	60	Genetic and epigenetic characterization of variant <i>DMPK</i> expansions as a modifier of phenotype in myotonic dystrophy type 1
Molekularna osnova primarne cilijarne diskinezije Marina Anđelković	71	Molecular basis of primary ciliary dyskinesia
Molekularna osnova monogenetskog dijabetesa Jovana Komazec, Milena Ugrin	84	The Molecular Basis of Monogenic Diabetes
Diferencijalna dijagnoza eozinofilnog infiltrata u sluznici jednjaka primenom molekularno-bioloških metoda Nina Ristić, Tijana Išić Denčić, Radmila Janković	96	Differential diagnosis of eosinophilic infiltrate in esophageal mucosa by applying molecular biology methods
Molekularni markeri u sistemskoj sklerozii: geni kandidati i terapijski modaliteti Vesna Spasovski, Miša Vreća	107	Molecular markers in systemic sclerosis: candidate genes and therapeutic modalities
Duga nekodirajuća RNK GAS5 kao novi biomarker u onkologiji Vladimir Gašić, Nataša Tošić	113	Long noncoding RNA GAS5 as a new biomarker in oncology
Prediktivna i prognostička uloga gena p16INK4a, p14ARF i KRAS u karcinomu rektuma čoveka Bojana Kožik, Milena Krajnović, Nikola Kokanov	123	Predictive and prognostic role of p16INK4a, p14ARF and KRAS genes in human rectal carcinoma
Savremena molekularno-biološka ispitivanja prognostičkih faktora papilarnog tiroidnog karcinoma i mogućnost njihove primene u kliničkoj praksi Ilona Đorić, Jelena Janković Miljuš, Sonja Šelemetjev	133	Contemporary molecular-biological investigations of papillary thyroid carcinoma prognostic factors and their potential for application in clinical practice
Nekodirajuće RNK kao perspektiva u dijagnostici i lečenju kardiovaskularnih bolesti Ljiljana Rakićević	146	Non-coding RNAs as a prospect in diagnostics and treatment of cardiovascular diseases
Biološko delovanje polifenola nara na komponente metaboličkog sindroma: implikacije na oksidativni stres Milica Kojadinović i Aleksandra Arsić	152	Biological effect of pomegranate polyphenols on the components of metabolic syndrome: implications on oxidative stress
Biogeni utišavači virulencije vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Milka Malešević, Branko Jovčić	166	Biogenic silencers of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> virulence
Silicijum kao antistres element za biljke izložene toksičnim koncentracijama bakra Dragana Bosnić, Dragana Nikolić, Jelena Samardžić	180	Silicon as an anti-stress element for plants exposed to toxic copper

PREDGOVOR

Molekularna biologija doživljava svoj procvat u XXI veku. Od naučne discipline koja je početkom 1930-ih bila u povojima, i koja je nastojala da objedini genetiku, biohemiju i biofiziku kako bi rasvetlila tajne života, izrasla je u nauku čija su postignuća doprinela velikom napretku u medicini, veterini, poljoprivredi i farmaciji. Uz informaciono komunikacione tehnologije, molekularna biologija je najperspektivnija oblast istraživanja, od koje se očekuje da značajno doprinese boljitku života ljudi u budućnosti.

U Srbiji je molekularna biologija prepoznata relativno rano, pre nego na mnogim drugim meridijanima. Već u školskoj 1972/73. se na Biološkom fakultetu u Beogradu (tada Prirodno-matematički fakultet) osniva smer- molekularna biologija i fiziologija. U našoj zemlji se tako edukuju generacije molekularnih biologa već pola veka. I veliki naučni instituti u Srbiji osnivaju laboratorije u kojima istraživanja prate, a ponekad i predvode, svetske trendove u molekularnoj biologiji. Jedna od tih naučnih institucija je Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), osnovan 1986. godine u Beogradu. Već 35 godina naučnici iz IMGGI stavljaju najmodernije teme iz molekularne biologije u fokus svojih istraživanja.

Ovaj Tematski zbornik ima za cilj da prikaže aktuelne teme i postignuća iz oblasti molekularne biologije u prethodnoj, 2020. godini i da svedoči o tome kako su naučnici u Srbiji učestvovali u tim svetskim trendovima. Poglavlja su rezultat doktorskih teza mladih molekularnih biologa ali i prikaz aktuelnih istraživanja u kojima je istaknut doprinos naših naučnika. Od godine 2020. se očekivao veliki napredak u mnogim disciplinama zahvaljujući novim saznanjima iz molekularne biologije. Početak godine je doneo pandemiju KOVID-19 bolesti, koja je imala sve karakteristike epidemija iz ranijih vekova. Bili smo na pragu velikog razočaranja. A onda je molekularna biologija upotrebila sve svoje kapacitete, tako što je omogućila karakterizaciju virusa, uzročnika bolesti, za izuzetno kratko vreme. Iz tog razloga metode za detekciju virusa su bile razvijene u rekordnom roku, te je brza i efikasna dijagnostika postala dostupna lekarima. A potom su se pojavile vakcine, rezultat modernih metoda genetičkog inženjerstva. I tako je 2020. godina ipak bila jedinstvena u istoriji, jer je odgovor na epidemiju bio brz i efikasan, zahvaljujući, u velikoj meri, molekularnoj biologiji. Iste godine, Nobelova nagrada za hemiju je dodeljena metodi koja efikasno i tačno edituje humani genom. Vrata medicine budućnosti su se širom otvorila.

Ova sveska bi trebalo da bude prva u nizu godišnjih tematskih zbornika posvećenih aktuelnim temama iz molekularne biologije. Svesni smo kako će ovi rezultati izgledati za deceniju ili dve. Ali, ovo su „znakovi pored puta“ koje je naše vreme ostavilo, osvetljavajući put kojim se ide napred. Mi smo zadivljeni napretkom naše nauke, kad pogledamo u prošlost, ali smo i svesni koji su njeni dometi u odnosu na ono čemu nauka stremi. Radujemo se budućim sveskama i verujemo da će one otvarati nove perspektive i trasirati put napretka.

Nadamo se da će ovaj Tematski zbornik naći put do mladih ljudi, da će ih inspirisati da se opredele za naučni rad, posebno za molekularnu biologiju. Verujemo da će buduće generacije uvideti da naučni rad i u ovoj zemlji može dati doprinos svetskoj nauci a pri tome i dovesti do poboljšanja života ljudi u našoj zemlji. Od svih koji su učestvovali u stvaranju ovog svedočenja o našem vremenu, poruka za vas koji dolazite je:

„Hoćemo li na molekularnu?!“

Sonja Pavlović

IZ RECENZIJA TEMATSKOG ZBORNIKA

Trendovi u molekularnoj biologiji

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* oslikava trenutno stanje i fokus istraživanja u molekularnoj biologiji u Srbiji. Izabrane tematske oblasti i reprezentativni radovi jasno govore o mogućnostima i dometima ove naučne oblasti i spremnosti istraživača u Srbiji da prate trendove i savremene naučne pristupe.

Osim trenutno aktuelnog COVID-19, molekularna biologija je unapredila i obogatila istraživanja u medicini kroz oblast biomedicine. Težište ovog Tematskog zbornika je na rezultatima istraživanja molekularne osnove kompleksnih i retkih bolesti. Proučavanje prokariota dovelo je do mnogih fundamentalnih i revolucionarnih otkrića u molekularnoj biologiji, koja su otvorila put ka biotehnološkoj primeni. Jedno od takvih otkrića je i CRISPR/Cas9 tehnologija za editovanje genoma. Veoma važna oblast istraživanja je i potraga za inovativnim načinima kontrole infekcija izazvanih bakterijama koje su rezistentne na konvencionalne antibiotike. O ovim temama se takođe govori u Tematskom zborniku. Istraživanja u molekularnoj biologiji biljaka ne samo da su proširila znanja o ovim organizmima, već su otvorila put ka primeni savremenih metoda za poboljšanje osobina biljaka i povećanje prinosa. U tom smislu je veoma zanimljiv i ilustrativan rad koji je prikazan u ovom Zborniku.

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* jasno je ukazao na naučni i širi društveni značaj istraživanja u molekularnoj biologiji. Ovim prvim brojem nagoveštava se da će Zbornik ne samo pratiti i dokumentovati najznačajnija dostignuća u molekularnoj biologiji, već da će biti podstrek i inspiracija istraživačima u Srbiji.

Prof. Svetlana Radović, redovni profesor Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji“ je sačinjen od 17 poglavlja u kojima su predstavljeni naučni rezultati iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije. Veliki broj poglavlja iz Zbornika je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji.

Najbolji primer postignuća molekularne biomedicine je odgovor ove nauke na pandemiju KOVID-19. Dijagnostika je omogućena uzuzetno brzo jer je molekularna biologija bila spremna za ovaj zadatak. Ipak je razvoj vakcina u fascinantnom roku najveće postignuće ove nauke. Molekularna biologija je pokazala svoju snagu u pravom trenutku i postala najznačajnija nauka u kriznim momentima za čovečanstvo, kako u svetu, tako i u našoj zemlji.

Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije.

Prof. dr Vesna Škodrić-Trifunović, redovni profesor Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Ovaj Tematski zbornik kroz četiri celine daje pregled najznačajnijih ostvarenja u molekularnoj biologiji u svetu, a kojima se bave i istraživači u Srbiji. U okviru 17 preglednih radova prikazani su različiti rezultati - od onih koji su obeležili prethodnu godinu (posvećeni COVID-19 i CRISPR/Cas9 tehnologiji), preko novih dostignuća u biomedicini (retkih i kompleksnih bolesti), do molekularno bioloških istraživanja prokariota i biljaka.

Značaj ovog Zbornika je višestruk, ogleda se ne samo u činjenici da su najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti objedinjena i postala dostupna široj javnosti na maternjem jeziku, već i zbog toga što su radove napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (6), fakulteta (3) i klinika (2) iz Srbije, u kojima se ta istraživanja aktivno sprovode. Naime, saznanja o SARS-CoV-2 koronavirusu, uzročniku nove bolesti COVID-19, se kontinuirano uvećavaju i veoma je važno što i naučnici iz naše zemlje daju doprinos u razumevanju ove pandemije. Isto se odnosi i na najnovije tehnologije za manipulaciju molekula DNK, koje su dovele do revolucionarnih pomaka u biomedicinskim naukama. Stoga, prikazana istraživanja molekularne osnove različitih bolesti najsavremenijim metodološkim pristupima, primena dobijenih rezultata u dijagnozi, preciznom predviđanju progresije bolesti i lečenju, kao i razvoju novih molekularnih terapeutika, daju realnu osnovu očekivanjima da će personalizovana medicina uskoro postati široko dostupna.

Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Molekularni markeri u sistemske sklerozi: geni kandidati i terapijski modaliteti

Vesna Spasovski, Miša Vreća

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kontakt: vesna.spasovski@imgge.bg.ac.rs

Apstrakt

Sistemska skleroza je izuzetno složeno i heterogeno oboljenje u pogledu kliničke prezentacije, progresije bolesti, zahvaćenosti organa i ishodu. Na individualnom nivou, ova složenost predstavlja izazov u predviđanju progresije bolesti i lečenju. U ovom radu će biti prikazana dosadašnja saznanja o molekularnim markerima u sistemske sklerozi, signalnim putevima koji su uključeni u patogenezu, kao i njihova uloga u kliničkoj prezentaciji bolesti. Biće predstavljeni novi terapijski pristupi u lečenju, sa posebnim osvrtom na biološku terapiju zasnovanu na genima kandidatima, kao i mogućnosti koje regenerativna medicina nudi u lečenju ove autoimune sistemske bolesti.

Ključne reči: sistemska skleroza, molekularni markeri, biološka terapija, regenerativna medicina

Molecular markers in systemic sclerosis: candidate genes and therapeutic modalities

Vesna Spasovski, Misa Vreca

Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: vesna.spasovski@imgge.bg.ac.rs

Abstract

Systemic sclerosis is an extremely complex and heterogeneous disease in terms of clinical presentation, disease progression, organ involvement, and outcome. At the individual level, this complexity presents a challenge in predicting disease progression and treatment. This paper will present the current knowledge about molecular markers in systemic sclerosis, signaling pathways involved in pathogenesis, as well as their role in the clinical presentation of the disease. New therapeutic approaches in treatment will be presented, with special emphasis on biological therapy based on candidate genes, as well as the possibilities that regenerative medicine offers in the treatment of this autoimmune systemic disease.

Keywords: systemic sclerosis, molecular markers, biological therapy, regenerative medicine

UVOD

Sistemska skleroza (SSc) je retka sistemska bolest vezivnog tkiva čiji je klinički tok heterogen i često nepredvidiv, a u nekim slučajevima i letalan. Incidenca varira, a kod evropskog stanovništva se javlja 0,6-19 novih slučajeva obolelih na milion stanovnika godišnje [1,2]. Uzrok bolesti ostao je i do danas nepoznat, uprkos sve intenzivnijim naučnim istraživanjima i savremenim kliničkim dijagnostičkim procedurama. Brojna istraživanja molekularnih markera koji su faktori predispozicije ili markeri uključeni u patogenezu ove bolesti ponudila su gene kandidate za dijagnozu, prognozu i stratifikaciju pacijenata, a neki od njih bi mogli da budu i paradigma za ciljanu terapiju.

Osnovne karakteristike SSc su aktivacija imunskog sistema i inflamacija, koje se javljaju prvenstveno u vaskularnom sistemu dovodeći do mikroangiopatija, koje zahvataju kožu i unutrašnje organe. Kao posledica oštećenja malih krvnih sudova i pojačane produkcije komponenti vanćelijskog matriksa dolazi do taloženja vezivnih vlakana u koži i unutrašnjim organima, što dovodi do progresivne fibroze kože i visceralnih organa, a prvenstveno pluća, bubrega i srca [3,4]. Promene na koži mogu biti difuzne (dcSSc) i lokalizovane (lcSSc), što predstavlja osnovni parametar u razvrstavanju bolesnika. Kod lcSSc, zadebljanje kože ograničeno je na područja distalno od laktova i/ili kolena, poput ruku i prstiju. Ovi pacijenti imaju manju zahvaćenost unutrašnjih organa i bolju prognozu. Kožne promene kod difuznog tipa bolesti obuhvataju veći deo kože i obično su praćene intenzivnijim promenama na unutrašnjim organima, tako da oni imaju lošiju prognozu [5–9]. Ukupna stopa preživljavanja kod SSc pacijenata je varijabilna i zavisi od težine zahvaćenosti visceralnih organa, ali se može reći da u grupi bolesti vezivnih tkiva difuzni oblik SSc nosi najveći rizik od prerane smrti, gde na period praćenja od 10 godina preživljava 55% pacijenata [10].

Što se tiče promena na unutrašnjim organima, promene u krvnim sudovima pluća mogu dovesti do zapaljenja i fibroze intersticijuma, uz razvoj intersticijske bolesti pluća (IBP) ili plućne arterijske hipertenzije (PAH), koji predstavljaju najčešći uzrok smrti kod ovih bolesnika [11,12]. Oštećenje srca se kod više od 60% pacijenata ispoljava kao mikrovaskularna bolest koronarnih arterija, dok se kod ostalih bolesnika javlja disfunkcija desne ili leve komore, dijastolna disfunkcija, perikardni izliv i sistolna disfunkcija leve komore. Takođe se može razviti i fibroza miokarda, koja se ispoljava poremećajima ritma i sprovodjenja usled postojanja ožiljnog tkiva [9,12]. Bubrežne promene nastaju usled oštećenja arteriola bubrega, što dovodi do smanjenja protoka krvi kroz bubrege i razvoja sklerodermijske renalne krize sa razvojem bubrežne slabosti. Kao najteži oblik ispoljavanja SSc može se razviti i renalna fibroza, uz gubitak funkcionalnog parenhima bubrega i stvaranja bubrežne insuficijencije, što zahteva dijalizu i u najtežim slučajevima transplantaciju bubrega [13].

IMUNSKA DISREGULACIJA I NJENA ULOGA U SSC

Brojna istraživanja su pokazala da aktivacija imunskog sistema predstavlja ključni događaj u nastanku SSc [14,15] i da predhodi vaskulopatiji i fibrozi [16]. Fiziološka ravnoteža između proinflamatornih T-regulatornih CD4⁺ i supresorskih T-efektorskih ćelija, osnova su za postojanje imunske homeostaze [17]. Na njeno narušavanje imaju uticaj kako genetski faktori, tako i faktori sredine. Patogenetski mehanizmi koji dovode do prevalencije T-efektorskih CD4⁺ ćelija nisu još uvek rasvetljeni, ali se smatra da upravo oni leže u osnovi autoimunosti, zapaljenja i oštećenja tkiva koji se javljaju u SSc [18–20]. Signalni putevi koji uključuju gene *IL-6*, *IL-23*, *TGF-β*, *RORγt* i *STAT-3* ključni su za diferencijaciju T helper 17 (Th17) ćelija. Pokazano je da se upravo ova vrsta T-efektorskih ćelija, koje predstavljaju podvrstu CD4⁺ T ćelija [21,22], značajno povećava kod SSc pacijenata, kao i kod nekih drugih autoimunih bolesti [22].

Fino mapiranje genetskih i epigenetskih varijanti kod autoimunih bolesti pokazalo je da uzročne varijante imaju tendenciju da se javljaju u blizini mesta vezivanja glavnih regulatora imunske diferencijacije i stimulus-zavisne aktivacije gena, ali samo 10-20% njih direktno menja mesta vezivanja faktora transkripcije. Umesto toga, većina varijanti pogađaju nekodirajuće regione, uključujući one koji menjaju ekspresiju gena, kao što je slučaj sa promotorskom varijantom u *IL-6* [23], kao i varijante koje pogađaju nekanonske sekvence koje nisu dobro objašnjene važećim modelima za regulaciju ekspresije gena [24]. Stoga istraživanja signalnih puteva koji uključuju ove gene, kao i mehanizama regulacije njihove ekspresije, predstavljaju novu perspektivu u pronalaženju gena kandidata u SSc.

Među faktorima koji regulišu gensku ekspresiju mikro RNK (miR) predstavljaju vrlo interesantan i značajan aspekt, obzirom da je pokazano da regulišu gene koji utiču na signalnu transdukciju, razviće, ćelijsku diferencijaciju, proliferaciju, metabolizam i apoptozu [25–28]. Zbog njihove sposobnosti da regulišu širok spektar transkriptata i signalnih puteva u različitim vrstama imunskih ćelija tokom različitih faza njihovog razvoja, miR imaju terapijski potencijal [29]. miR se ekspimiraju u različitim ćelijama urođenog imunskog sistema, kao što su monociti, makrofagi, dendritske ćelije, granulociti i NK ćelije, kao i tokom diferencijacije B i T limfocita, igrajući na taj način ulogu u bolestima koje su posledica poremećaja urođenog i stečenog imuniteta [30]. U autoimunim bolestima pokazana je njihova izmenjena ekspresija kao i postojanje SNV u genima koji kodiraju za miR [31–33].

GENETIČKI MARKERI

Nastanak SSc je multifaktorijalan, gde genetički činioci imaju uticaj kako na predispoziciju, tako i na kliničku formu bolesti [24]. Činioci povezani sa polom takođe igraju značajnu ulogu, obzirom na činjenicu da je bolest češća kod osoba ženskog pola (odnos ženski: muški pol= 4:1) [34,35].

GWAS studije su potvrdile da aktivacija imunskog sistema praćena inflamacijom prethodi ostalim poremećajima u SSc [36]. U tom smislu GWAS studije su među genima kandidatima koji imaju patogenetski uticaj otkrile gene koji utiču na diferencijaciju, proliferaciju i aktivaciju T ćelija (*HLA*, *STAT4*, *CD247*, *TBX21*, *PTPN22*, *TNFSF4*, *IL23R*, *IL2RA*, *IL-21*, *SCHIP1/IL12A*, *CD226*), gene koji utiču na aktivaciju B ćelija (*BANK1*, *C8orf13-BLK*), kao i gene urođenog imuniteta (*PLD4*, *TLR-2*, *NLRP1*, *ATG5*) [37]. Među genima koji su uključeni u inflamatorni odgovor su geni koji učestvuju u regulaciji interferona (*IRF5*, *IRF8*), NF-κB signalnom putu (*TNFAIP3*, *IRAK1*, *NFKB1*, *TNIP1*), citokini i hemokini (*FAS*, *MIF*, *HGF*, *OPN*, *IL-6*, *CXCL8*, *CCR6*, *CTGF*), geni koji regulišu monocite i citokine (*ITGAM*, *CAV1*). Osim toga, GWAS studije pokazale su vezu sa genima koji regulišu transkripciju (*MECP2*, *SOX5*, *JAZF1*), DNK otvaranje (*DNASE1L3*, *XRCC1*, *XRCC4*), kinaznu aktivnost (*PXK*, *CSK*, *GRB10*), ćelijsku diferencijaciju (*NOTCH4*, *RHOB*), i drugim (*KIAA0319*, *PSD3*, *PSOR1C1*) [37].

Nedavno urađena meta-analiza dosadašnjih GWAS studija koja je obuhvatila 26679 pacijenata [38] otkrila je nove gene kandidate uključene u signalne puteve vezane za vaskulopatije (*DDX6*), autofagiju (*RAB2A*), gene koji su uključeni u procesovanje mRNK (*ARHGAP31*, *BLK*, *CD247*, *TNIP1*, *CSK*, *STAT4-a*, *DGKQ*, *NUP85-GRB2*, *STAT4-b*, *IL12RB1*), kao i gene uključene u signalni put TGF-β (*ANKRD12* i *TWSG1*) [38].

BIOMARKERI ZA STRATIFIKACIJU PACIJENATA U SSC

Usled velike heterogenosti u pogledu kliničke prezentacije, progresije bolesti i zahvaćenosti organa, stratifikacije pacijenata je od suštinskog značaja kako bi se umanjile dvosmislenosti u efektima lečenja i pokazala efikasnost tretmana za SSC. Pronalaženje dijagnostičkih markera, zatim markera koji bi utvrđivali aktivnost bolesti, njenu ozbiljnost i imali prediktivni i prognostički značaj je od velikog značaja i brojne studije usmerene su u ovom pravcu.

U smislu stratifikacije pacijenata značajno je korišćenje SSC-specifičnih autoantitela (anticentromerna (ACA), anti-topoizomeraza I (ATA), anti-topoizomeraznih I (Scl-70) i anti-RNK polimeraznih antitela). Ova autoantitela prisutna su kod više od 95% bolesnika i visoko korelišu sa kožnim promenama [39,40]. Njihov nedostatak je što se ne povezuju sa ostalim kliničkim manifestacijama bolesti.

BIOMARKERI ZA DIJAGNOZU BOLESTI

Do danas je otkriveno preko 1000 miR, od kojih je svaka sposobna da reguliše ekspresiju više stotina gena [29]. U sistemske sklerozije pronađena je izmenjena ekspresija više desetina miR, s tim što je pokazano da nivo ekspresije u različitim tkivima najčešće nije u međusobnoj korelaciji [41]. Za dijagnostiku bolesti najjednostavniji način bilo bi utvrđivanje određene miR u krvi pacijenata, te su stoga studije koje prate serumski nivo miR ili nivo u mononuklearnim ćelijama periferne krvi (MNČPK) imaju veliki značaj. U tom smislu pokazan je izmenjen nivo ekspresije miR-21 u krvi [41], let-7a [41], miR-483-5p [42], miR-92a [43], miR-30b [44], let-7g i 125b [45] u serumu, miR-146a [33], miR-618 [46], miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-155-5p i miR-16-5p [47] u MNČPK kod pacijenata u odnosu na kontrolne ispitanike. Njihova ekspresija se potencijalno može koristiti u dijagnostici SSC.

BIOMARKERI ZA AKTIVNOST BOLESTI

Postoje dve faze u razvoju bolesti, koje se mogu definisati kao potencijalno reverzibilna faza, u kojoj aktivirane ćelije direktno ili indirektno aktiviraju ili oštećuju endotelne ćelije i stimulišu fibroblaste da prekomerno ekspimiraju gene koji kodiraju za komponente ekstracelularnog matriksa; i druga, definitivno nepovratna faza, u kojoj se javlja vaskularna okluzija i intersticijska fibroza [48]. Faze nisu jasno odvojene, ne isključuju se međusobno i teško ih je prepoznati naročito kod lcSSc [49].

Na osnovu laboratorijskih i kliničkih parametara kod pacijenata obolelih od SSC se određuje aktivnost bolesti i naziva se Valentini skor. Aktivnost bolesti je rangirana od 0 (odsustvo aktivnosti) do 10 (maksimalna aktivnost bolesti) [49]. Mnogi ispitivani molekularni biomarkeri su pokazali asocijaciju sa aktivnošću bolesti. U radu Vreca i sar. povećana ekspresija gena *TLR7* u MNČPK bila je asociirana sa aktivnom formom bolesti [50], dok je u studiji Fang i sar. pokazano značajno povećanje nivoa ekspresije *TLR-9* gena u koži SSC pacijenata [51].

Pokazano je da ekspresije različitih miR koreliše sa zahvaćenošću organa koji ulaze u Valentini skor. Tako su miR-29a-3p, miR-29b-3p, miR-29c-3p, miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-26a-5p i let-7d-5p povezane sa fibrozom pluća [52], miR-20a-5p i miR-203a-3p su povezane sa PAH [53], dok je miR-29b povezana sa vaskularnim i fibroznim promenama u bubrezima [54]. Merenje ekspresije ovih molekula moglo bi da posluže za stratifikaciju pacijenata na osnovu aktivnosti bolesti.

TERAPIJSKI POTENCIJAL ODABRANIH MOLEKULARNIH MARKERA

S obzirom na vaskularnu i inflamatornu komponentu bolesti, postojeći terapijski pristupi razvijeni za druge bolesti sa sličnim kliničkim manifestacijama se koriste i u lečenju SSC, sa ograničenim učinkom. Bolest se kod nekih pacijenata drži pod kontrolom duži niz godina, ali kod pacijenata sa težom formom bolesti i većom zahvaćenošću unutrašnjih organa nedostaju efikasne imunomodulatorne i antifibrotske terapije. Brojni ključni molekularni medijatori koji uključuju TGF- β , endotelin-1, faktor rasta vezivnog tkiva, hemokine, članove familije interleukina i druge, imaju potencijal da promene imunološke, vaskularne i fibrotične procese. Ovi medijatori predstavljaju atraktivne molekule za inovativne terapijske strategije. Ipak, studije koje su ispitivale biološku terapiju uključujući imatinib, rituximab, IFN- γ , IFN- α , relaxin, anti-TGF β 1 antitelo i kolagen tipa I, nisu pokazale značajno poboljšanje simptoma kod ispitanih pacijenata, a pojedini tretmani su imali teške neželjene efekte [55]. Jedino su studije koje su ispitivale etanercept i infliximab pokazale poboljšanje određenih kliničkih parametara, kao što je pokretljivost zglobova [55].

Ključni posrednici, kao što je IL-6 i drugi, mogu se blokirati korišćenjem antitela, solubilnih receptora, endogenih inhibitora ili malih molekula, antagonista liganda, receptora ili signalnih intermedijera. Biološka terapija u vidu antitela za IL-6 (tocilizumab) je primenjena u lečenju SSC sa dobrom tolerancijom i uspehom, naročito u ranoj fazi bolesti [56].

Nove smernice u lečenju SSC iz 2017 koje je predložio EULAR [57] uključuju inhibitore fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5) za tretman Raynaudovog fenomena, digitalnih ulcera i PAH. Preporučena je upotreba ACE inhibitora kod renalne

krize kod SSc pacijenata, kao i metotreksata kod pacijenata sa ranom difuznom formom bolesti. Eksperti EULAR-a su preporučili i transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija u tretmanu selektovanih pacijenata sa brzom i progresivnom SSc koji su pod rizikom za otkazivanje organa [57]. Kliničke studije u kojima je korišćena stromalna vaskularna frakcija (SVF) poreklom iz autolognog masnog tkiva pokazale su dobru toleranciju i efikasnost u lečenju digitalnih ulcera kod SSc pacijenata [58–61].

ZAKLJUČAK

Uprkos intenzivnim istraživanjima molekularne osnove sistemske skleroze, efikasan i siguran lek još nije pronađen. Inovativni terapijski pristupi se izučavaju u kliničkim ispitivanjima i napredak se postiže uporedo sa poboljšanim razumevanja molekularne i biohemijske osnove bolesti. Na širem nivou, biomarkeri koji bi omogućili bolju stratifikaciju pacijenata su od suštinske važnosti, jer bi oni trebali da osiguraju da pacijenti imaju blagovremeni pristup najefikasnijim tretmanima pre nego što se dogodi nepovratno oštećenje organa. Posebno važan terapijski potencijal imaju miR mimetici i molekuli koji ciljaju miR (antimiRs) koji još nisu ispitani u lečenju SSc. U tretmanu drugih bolesti oni su pokazali dobru toleranciju i bezbednost u prekliničkom razvoju. Nekoliko miR-baziranih terapeutika stigli su do kliničkih ispitivanja, kao što je mimetik tumor supresorske miR-34, koja je u fazi I kliničkih ispitivanja u lečenju kancera, i anti-miR na miR-122, koja je sada u fazi II za tretman hepatitisa [62]. S obzirom na težinu kliničke prezentacije kod pojedinih SSc pacijenata, ovaj potencijal bi mogao da se koristi i u lečenju ove teške bolesti.


ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije – broj ugovora 451-03-9/2021-14/200042.

LITERATURA

1. Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol.* 2005;26(11):596–602.
2. Kanecki K, Goryński P, Tarka P, Wierzbza W, Tyszko P. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland – Differences between rural and urban regions. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(2):240–4.
3. Makino T, Jinnin M. Genetic and epigenetic abnormalities in systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2016;43(1):10–8.
4. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557–67.
5. Affandi AJ, Radstake TRDJ, Marut W. Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):475–87.
6. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):78–83.
7. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37(1):42–53.
8. Steen VD. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):1–15.
9. Steen, Virginia D; Medsger T. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;2437–44.
10. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246–55.
11. Steen Virginia D, Lucas Mary, Fertig Noreen, Medsger Thomas A J. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody [Internet]. *J Rheumatol.* 2007. p. 2230–5.
12. Steen VD, Medsger Thomas A J. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4.
13. Huebener P, Schwabe RF. Regulation of wound healing and organ fibrosis by toll-like receptors. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2013;1832(7):1005–17.
14. Lafyatis R, York M. Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(6):617–22.
15. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJP, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992;166(3):255–63.
16. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):543–57.
17. Zhou L, Chong MMW, Littman DR. Plasticity of CD4+ T Cell Lineage Differentiation. *Immunity.* 2009;30(5):646–55.
18. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, Gornowicz-Porowska J, Katulska K, Trzybulska D, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: Importance in the pathogenesis of lung impairment in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):664–70.
19. Hussein MR, Hassan HI, Hofny ERM, Elkholy M, Fatehy NA, Abd Elmoniem AEA, et al. Alterations of mononuclear inflammatory cells, CD4/CD8+ T cells, interleukin 1 β , and tumour necrosis factor α in the bronchoalveolar lavage fluid, peripheral blood, and skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin Pathol.* 2005;58(2):178–84.
20. Gustafsson R, Totterman TH, Klareskog L, Hallgren R. Increase in activated T cells and reduction in suppressor inducer T cells in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(1):40–5.
21. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1133–41.
22. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006;24(2):179–89.

23. Zekovic A, Vreca M, Spasovski V, Andjelkovic M, Pavlovic S, Damjanov N. Association between the -174 C/G polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene and gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2447–54.
24. Farh KKH, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015;518(7539):337–43.
25. Kapsimali M, Kloosterman WP, de Bruijn E, Rosa F, Plasterk RHA, Wilson SW. MicroRNAs show a wide diversity of expression profiles in the developing and mature central nervous system. *Genome Biol*. 2007;8(8).
26. Ke XS, Liu CM, Liu DP, Liang CC. MicroRNAs: Key participants in gene regulatory networks. *Curr Opin Chem Biol*. 2003;7(4):516–23.
27. Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(5 SPEC. ISS.):563–8.
28. Zhao Y, Srivastava D. A developmental view of microRNA function. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(4):189–97.
29. Schell SL, Rahman ZSM. miRNA-Mediated Control of B Cell Responses in Immunity and SLE. *Front Immunol*. 2021;0:1854.
30. Momen-Heravi F, Bala S. miRNA regulation of innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2018;103(6):1205–17.
31. Morel L, Pignata C, Wang Y, Zhang H, Jin F, Hu H, et al. Serum microRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2381.
32. Jin F, Hu H, Xu M, Zhan S, Wang Y, Zhang H, et al. Serum microRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2018;0(OCT):2381.
33. Vreca M, Andjelkovic M, Tosic N, Zekovic A, Damjanov N, Pavlovic S, et al. Impact of alterations in X-linked IRAK1 gene and miR-146a on susceptibility and clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;204:1–8.
34. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):35–42.
35. VD S, TA M. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):1–10.
36. Gabrielli A, Avvedimento E V, Krieg T. Mechanisms of Disease Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360:1989–2003.
37. Jin J, Chou C, Lima M, Zhou D, Zhou X. Systemic Sclerosis is a Complex Disease Associated Mainly with Immune Regulatory and Inflammatory Genes. *Open Rheumatol J*. 2014;8(1):29–42.
38. López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, Assassi S, Satpathy AT, Granja J, et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun*. 2019;10(1).
39. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573–6.
40. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747–55.
41. Zhang L, Wu H, Zhao M, Lu Q. Meta-analysis of differentially expressed microRNAs in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(10):1297–304.
42. Chouri E, Servaas NH, Bekker CPJ, Affandi AJ, Cossu M, Hillen MR, et al. Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2018;89:162–70.
43. Sing T, Jinnin M, Yamane K, Honda N, Makino K, Kajihara I, et al. MicroRNA-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(9):1550–6.
44. Tanaka S, Suto A, Ikeda K, Sanayama Y, Nakagomi D, Iwamoto T, et al. Alteration of circulating miRNAs in SSC: MiR-30b regulates the expression of PDGF receptor β . *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(11):1963–72.
45. Koba S, Jinnin M, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, et al. Expression analysis of multiple microRNAs in each patient with scleroderma. *Exp Dermatol*. 2013;22(7):489–91.
46. Rossato M, Affandi AJ, Thordardottir S, Wichers CGK, Cossu M, Broen JCA, et al. Association of MicroRNA-618 Expression With Altered Frequency and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1891–902.
47. Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, Patuzzo G, Tinazzi E, Lunardi C, et al. Gene Profiling in Patients with Systemic Sclerosis Reveals the Presence of Oncogenic Gene Signatures. *Front Immunol*. 2018;0(MAR):449.
48. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22(4):675–94.
49. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli S, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592–8.
50. Vreća M, Zeković A, Damjanov N, Andjelković M, Ugrin M, Pavlović S, et al. Expression of TLR7, TLR9, JAK2, and STAT3 genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *J Appl Genet*. 2018;59(1):59–66.
51. Fang F, Goncalves Marangoni R, Zhou X, Yang Y, Ye B, Shangguang A, et al. Toll-like Receptor 9 Signaling Is Augmented in Systemic Sclerosis and Elicits Transforming Growth Factor β -Dependent Fibroblast Activation. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1989–2002.
52. Bagnato G, Roberts WN, Roman J, Gangemi S. A systematic review of overlapping microRNA patterns in systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144).
53. Wuttge DM, Carlsen AL, Teku G, Wildt M, Rådegran G, Vihinen M, et al. Circulating plasma microRNAs in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology*. 2021;
54. Zhu H, Luo H, Zuo X. MicroRNAs: their involvement in fibrosis pathogenesis and use as diagnostic biomarkers in scleroderma. 2013;
55. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic Therapy for Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2011;38(2):289–96.
56. Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):563–71.
57. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–39.
58. Granel B, Dumas A, Jouve E, Harlé JR, Nguyen PS, Chabannon C, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: An open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2175–82.
59. Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, Zaccara E, Maglione W, Pignataro F, et al. Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: Results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1).
60. Dumas A, Magalon J, Jouve E, Truillet R, Casanova D, Giraudo L, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. *Curr Res Transl Med*. 2017;65(1):40–3.
61. Park Y, Lee YJ, Koh JH, Lee J, Min H-K, Kim MY, et al. Clinical Efficacy and Safety of Injection of Stromal Vascular Fraction Derived from Autologous Adipose Tissues in Systemic Sclerosis Patients with Hand Disability: A Proof-Of-Concept Trial. *J Clin Med*. 2020;9(9):3023.
62. Gambari R, Brognara E, Spandidos DA, Fabbri E. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology (Review). *Int J Oncol*. 2016;49(1):5–32.



BIOMEDICINA
KOMPLEKSNE BOLESTI

BIOMEDICINE
NON-COMMUNICABLE DISEASES



IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2021.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Uređivački odbor

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

Ivan Strahinić

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaza publikacije

Godišnje

Tiraž

200 primeraka

Autori

Anđelković Marina	71
Arsić Aleksandra.....	152
Bosnić Dragana	180
Djusalov Mila	21
Đorić Ilona	133
Gadjanski Ivana	21
Gašić Vladimir	113
Išić Denčić Tijana	96
Janjušević Ljiljana	21
Janković Miljuš Jelena	133
Janković Radmila	96
Jovčić Branko	166
Keckarević Dušan	54
Keckarević Marković Milica	54
Kecmanović Miljana	54
Knežić Teodora	21
Kojadinović Milica	152
Kokanov Nikola	123
Komazec Jovana	84
Kosijer Petar	21
Kotur Nikola	6
Kožik Bojana	123
Krajnović Milena	123
Malešević Milka	166
Nikolić Dragana	180
Panić Marko	33
Perić Stojan	60
Pešović Jovan	60
Popović D. Željko	21
Radenković Lana	60
Rakićević Ljiljana	146
Rakočević-Stojanović Vidosava	60
Ristić Nina	96
Samardžić Jelena	180
Savić-Pavićević Dužanka	60
Šelemetjev Sonja	133
Skakić Anita	42
Spasovski Vesna	107
Stanković Biljana	6
Stojiljković Maja	42
Tošić Nataša	113
Ugrin Milena	84
Vreća Miša	107
Zukić Branka	6

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

TRENDOVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929