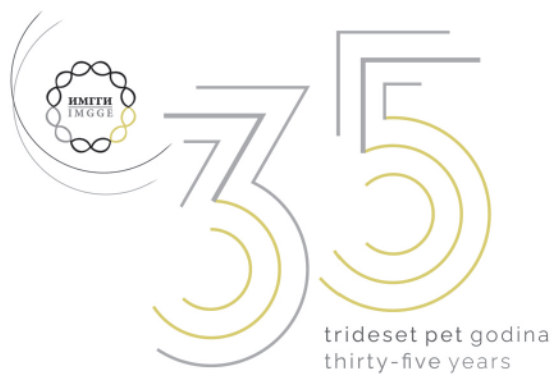


Broj 1 • septembar 2021. N° 1 • September 2021.



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 Djisalov, 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 RECENZIJ 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

Nekodirajuće RNK kao perspektiva u dijagnostici i lečenju kardiovaskularnih bolesti

Ljiljana Rakićević

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Beograd, Srbija

Kontakt: ljiljanarakicevic011@gmail.com

Apstrakt

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su klasa oboljenja koja obuhvataju srce i/ili krvne sudove i nastaju složenim sadejstvom genetičkih i stečenih faktora. Razvoj molekularne biologije omogućio je nove uvide u fundamentalne mehanizme koji dovode do KVB, kao i napredak u dijagnostici, prognostici i lečenju. Novi pristupi u dijagnostici i lečenju KVB podstaknuti su istraživanjima koja se odnose na nekodirajuće RNK - duge nekodirajuće RNK i kratke nekodirajuće RNK. Ova klasa molekula, ne samo da se povezuje sa različitim mehanizmima koji dovode do razvoja KVB, nego se prepoznaje njihov potencijal kao biomarkera, farmakogenetičkih faktora, novih meta lekova i novih alatki u lečenju bolesti. Upotreba nekih od njih u lečenju ljudi je i odobrena od strane relevantnih agencija. Posebnu pažnju privlače studije koje se odnose na nekodirajuće RNK poreklom iz ekstracelularnih vezikula, dodatno potvrđujući potencijal nekodirajuće RNK kao leka budućnosti, ne samo u tretmanu KVB.

ključne reči: Kardiovaskularne bolesti, nekodirajuće RNK, biomarkeri

Non-coding RNAs as a prospect in diagnostics and treatment of cardiovascular diseases

Ljiljana Rakićević

Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade

Belgrade, Serbia

Correspondence: ljiljanarakicevic011@gmail.com

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are group of diseases which encompass heart and/or blood vessels and they originate from complex coaction of genetic and acquired factors. Development of molecular biology has enabled new insights into fundamental mechanisms which lead to CVDs, as well as progress in diagnostics, prognosis and treatment. New approaches to diagnostics and treatment of CVDs have been encouraged by researches which are related to non-coding RNA, long non-coding and short non-coding RNA. Not only is this group of molecules being associated with different mechanisms which lead to CVDs, but their potential to be biomarkers, pharmacogenetic factors, new drug targets and new treatment tools is being recognised. Relevant agencies have approved some of them to be used for human treatments. Studies related to non-coding RNAs deriving from extracellular vesicles are getting special attention, additionally confirming non-coding RNAs potential as drug of the future, not limited just to CVDs.

Key words: cardiovascular diseases, non-coding RNAs, biomarkers

1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI KAO ZNAČAJAN MEDICINSKI I DRUŠTVENI PROBLEM

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su klasa oboljenja koja obuhvataju srce i/ili krvne sudove i nastaju složenim sa dejstvom genetičkih i stečenih faktora. Ova oboljenja su vodeći uzrok smrtnosti u svim delovima sveta, osim u Africi [1]. Tokom poslednjih decenija stopa mortaliteta je smanjena u mnogim razvijenim zemljama, ali stovremeno je došlo do naglog porasta smrtnosti usled KVB u zemljama sa niskim i srednjim nivoom primanja. Na globalnom nivou, opterećenje bolestima iz ove grupe je u porastu, a poslednje statistike pokazuju da je u proseku skoro svaka treća smrt u svetu izazvana kardiovaskularnim bolestima. U pojedinim zemljama stopa smrtnosti je i veća, kao što je slučaj u Srbiji, gde iznosi 53,3% [2, 3].

Osnovne patofiziološke manifestacije, koje se postavljaju kao izazov u medicinskoj praksi i istraživanju, javljaju se u vidu ateroskleroze i suženja krvnih sudova, primarne i sekundarne hipertenzije, infarkta miokarda, venskih tromboza, aritmija, bolesti srčanih zalizaka, bolesti miokarda i perikarda izazvane infektivnim agensima ili reumatskim bolestima. Osim genetičke predisponiranosti i rizičnog stila života, razvoju kardiovaskularnih bolesti doprinose i pridružene bolesti kao što su dijabetes, hiperlipidemija, hormonski poremećaji, infektivne bolesti itd. S obzirom na prirodu i složenost KVB, napori društva, da se smanji njihova učestalost kao i stepen smrtnosti, dolaze iz različitih pravaca - od bazičnih i primenjenih istraživanja, preko angažovanja inovativnih tehnologija do edukacije stanovništva [1].

2. MOLEKULARNA BIOLOGIJA KAO ZAMAJAC U PROUČAVANJU I LEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Revolucija koju je molekularna biologija izazvala u mnogim oblastima, svakako je i kardiološka istraživanja postavila na potpuno novu platformu. Metodološki pristupi molekularne biologije omogućili su nove i preciznije uvide u fundamentalne procese i doveli do opisivanja novih dijagnostičkih i prognostičkih markera, iznalaženja novih farmakoloških meta, kao i do postavljanja osnova za razvoj inovativnih metoda lečenja. Zahvaljujući tehnologijama za analizu sekvence DNK, opisani su uzročnici naslednih malformacija i monogeničkih bolesti srca [4]. Takođe, opisani su genetički faktori koji pokazuju visoku povezanost sa složenim bolestima kao što su hipertenzija [5, 6], aritmija [7], ateroskleroza [8], venske tromboze [9]. Dodatno, okarakterisani su nasledni faktori koji opredeljuju odgovor na mnoge farmakoterapeutike, koji se koriste u lečenju i prevenciji KVB. To je dovelo do dizajniranja personalizovanih protokola koji pružaju mogućnost terapije koja je bezbednija za pacijenta i ekonomičnija za zdravstveni sistem [10].

Nova era na polju izučavanja kardiovaskularnog sistema, na molekularnom nivou nastala je sa mogućnostima za dizajniranje rekombinantnih gena i uređivanje genoma. Tehnike kojima se izaziva *over-ekspresija*, utišavanje gena ili kreiraju mutacije, kao i dizajniranje eksperimentalnih modela kod kojih se imitiraju bolesti čoveka, postale su moćni alati koji omogućavaju nova i preciznija saznanja o funkciji i bolestima srca [11]. Manipulacija genima u cilju lečenja bolesti kod ljudi, najviše se približava realnosti korišćenjem modernih tehnika u vidu CRISPR/Cas9 sistema. Tome idu u prilog rezultati istraživačke grupe koja je uspela da kod ljudskih preimplantacionih embriona eliminiše mutirani gen *MYBPC3* poreklom od oca obolelog od nasledne kardiomiopatije. Ipak, uspostavljanje ovakvih pristupa u redovnoj medicinskoj praksi, zahteva prevazilaženje mnogih izazova, ne samo tehnoloških, nego i etičkih [12].

Jedan od najvećih izazova za istraživanja u medicini odnosi se na mogućnosti regeneracije miokarda nakon povrede izazvane infarktom. Naime, posle srčane povrede, kardiomiociti prolaze kroz nekrotičnu i apoptotsku smrt ćelija i srčani fibroblasti se aktiviraju da proizvode kolagen i druge komponente ekstracelularnog matriksa, što dovodi do fibroze i oštećenja srčane funkcije. Proliferativni kapacitet kardiomiocita koji bi omogućio regeneraciju srca, postoji kod novorođenčadi, ali vremenom opada, tako da je kod odraslih osoba taj kapacitet nedovoljan za oporavak srca [13]. Embrionalne matične ćelije i indukovane pluripotentne matične ćelije su proučavane u cilju razvoja ćelijske terapije kao egzogeni izvor novih kardiomiocita. Pokazano je da se kardiomiociti, dobijeni ćelijskim inženjerstvom, mogu uspešno inkorporirati u infarktom oštećeni miokard, izazivajući povoljne efekte na srčanu funkciju. Ipak uspešnosti u kliničkoj upotrebi stoji na putu više prepreka, kao što su loše preživljavanje egzogenih kardiomiocita, rizik od tumorigenosti, razvoj aritmija i sl. [14].

Nove mogućnosti u podsticanju regenerativnog potencijala ciljnih organa, i izazivanja regresije patoloških procesa, potekle su iz istraživanja nekodirajućih RNK.

3. NEKODIRAJUĆE RNK

Većina RNK sintetisanih u procesu transkripcije su nekodirajuće. Informacione RNK (iRNK), čije primarne sekvence opredeljuju sekvence proteina, čine manje od 2% ekspimiranog genoma. Prvi okarakterisani molekul nekodirajuće RNK bila je transportna RNK (tRNK) za alanin, čija je struktura opisana još 1965. godine [15]. Detaljna struktura ribozo-

malnih RNK (rRNK), opisana je nešto kasnije, krajem sedamdesetih i ranih osamdesetih godina prošlog veka, mada su kao komponente ribozoma, bile poznate i ranije [16]. Do danas je, uz tRNK i rRNK, opisano više klasa nekodirajućih RNK: duge nekodirajuće RNK (lncRNK), mikro RNK (miRNK), male interferirajuće RNK (siRNK), RNK koje stupaju u interakciju sa PIWI proteinima (piRNK), male nuklearne RNK (snRNK), ekstracelularne RNK (exRNK), male RNK specifične za Kahalovo telo (scaRNK) [17]. Opsežna istraživanja ovih molekula pokrenuta su tokom devedesetih godina prošlog veka, kada su detektovane male regulatorne RNK kod nematoda (*Caenorhabditis elegans*) i prvi put opisani mehanizmi regulacije ekspresije posredstvom nekodirajućih RNK [18]. Od tada su se nekodirajuće RNK izdvojile kao posebna grupa regulatornih molekula sa nezamenjivom ulogom u održavanju osnovnih ćelijskih procesa. Generalno, do sada se najveći broj podataka u pogledu ove grupe molekula, odnosi na mikro RNK i duge nekodirajuće RNK, pa je takva proporcija prisutna i kada je u pitanju ispitivanje uloge nekodirajućih RNK u kardiovaskularnim bolestima.

3.1. Mikro RNK

Mikro RNK (miRNK) su obično dužine oko 22 nukleotida i nastaju od dužih, dvolančanih prekursora koji nakon transkripcije dobijaju karakterističnu sekundarnu strukturu u vidu ukosnice. Ovi molekuli su poznati kao regulatori ekspresije gena na posttranskripcionom nivou.

Uobičajeni mehanizmi regulacije ekspresije posredstvom miRNK su: endonukleotička degradacija; destabilizacija iRNK (deadenilacija i egzonukleolitička degradacija); utišavanje translacije (inhibicijom inicijacije ili elongacije translacije; proteoliza rastućeg polipeptida). Takođe, miRNK mogu delovati kao aktivatori ekspresije, npr. putem ometanja proteina koji vrše represiju translacije [17].

Prema poslednjoj sistematizaciji podataka, kod čoveka je opisano 1917 prekursora od kojih nastaje 2654 maturiranih sekvenci različitih miRNK [19]. Jedna miRNK može učestvovati u regulaciji više stotine gena, dok različite miRNK mogu kolektivno ciljati jednu mRNK [20]. Uz ovakvu kombinatoriku, procenjuje se da je ekspresija oko dve trećine gena koji kodiraju proteine čoveka, regulisano posredstvom miRNK [21].

Krajem protekle decenije došlo se do preciznijih podataka o delovanju pojedinih miRNK i njihovom translacionom potencijalu u pogledu dijagnostike i lečenja KVB. Intenzivna istraživanja koja su se odvijala u ovoj oblasti dovela su do toga da se na osnovu bazičnih znanja o miRNK, kreiraju inovativne strategije u formulaciji lekova. Tako je od strane Američke Agencije za hranu i lekove nedavno odobreno više terapijskih strategija koje su zasnovane na modulaciji delovanja miRNK. Obavljena je prva faza kliničkog testiranja farmakološkog agensa MRG-110, dizajniranog da inhibira miRNK92a (NCT03603431). Prethodno je ustanovljeno da miRNK92a u endotelnim ćelijama čoveka, vrši represiju procesa neophodnih za angiogenezu, tako što utišava ekspresiju proangiogenih faktora (kao što je integrin alfa 5), blokira vaskularno umrežavanje i usporava migraciju endotelnih ćelija kao i njihovu sposobnost da se vežu za fibronektin. Prekliničke studije na sisarima su pokazale da sintetički inhibitor miRNK92a, pojačava ekspresiju proangiogenih gena, koji su ujedno mete miRNK92a [22].

Takođe, za primenu kod ljudi, odobrena je upotreba sintetičkog preparata CDR132L koji inhibira miRNK132 (NCT04045405). Naime, pokazano je da kod insuficijencije srca, miRNK132 orkestrira pokretanje patološkog remodeliranja miokarda utišavajući niz kardiološki relevantnih gena kao što su *NOS3* (Endothelial Nitric Oxide Synthase 3) i *SR Ca²⁺ATPaza 2a* (*SERCA2a*). Tokom prekliničkih ispitivanja pokazano je da CDR132L sprečava nepovoljno remodeliranje miokarda i obnavlja srčanu funkciju, a na molekularnom nivou dovodi do restauracije ekspresije ATPase *SERCA2a* koja je ključna za ponovno preuzimanje kalcijuma tokom kontrakcija kardiomiocita [23].

Poslednjih nekoliko godina istraživanja, koja se odnose na ulogu miRNK u KVB, obeležila je detaljnija stratifikacija pacijenata, uzročnika bolesti i faktora rizika. To je omogućilo da se dođe do preciznijih informacija o aktivnostima pojedinih miRNK u definisanim uslovima. Tako je od strane grupe autora pokazano da miRNK-29b-3 posreduje u patološkim promenama miokarda kod kongenitalnih bolesti srca, utišavanejm ekspresije gena *NOTCH2*, kojije posebno bitan za razvoj srca [24]. U istraživanjima koja se odnose na Šagasovu bolest, koja je prouzrokovana parazitom *Trypanosoma cruzi* i praćena hroničnom kardiomiopatijom, pokazano je da je pojačana ekspresija miRNK-21 povezana sa napredovanjem fibroze i imunim odgovorom kod ove bolesti. U tom kontekstu, inhibicija miRNK-21 predstavlja obećavajući terapeutski pristup [25]. Kako je miRNK-21, koja je prva opisana i najviše proučavana miRNK kod čoveka, postoji rapidan priliv podataka u vezi uloge ove nekodirajuće RNK u KVB. Tako je pokazano da je nivo cirkulišuće miRNA-21 u pozitivnoj korelaciji sa razvojem dijabetične kardiomiopatije kod pacijenata obolelih od dijabetesa, kao i da u tom kontekstu predstavlja biomarker visoke dijagnostičke efikasnosti [26]. Takođe, pokazano je da nivo cirkulišuće miRNA-21, u kombinaciji sa *Cystatin-C* testom (testa procenu brzine glomerularne filtracije), predstavlja dobar prognostički marker kardiorrenalnog sindroma tipa 2 kod starijih pacijenata [27].

Analizom nivoa miRNA-21 i miRNA-126 poreklom iz egzozoma seruma, došlo se do zaključka da ove nekodirajuće RNK imaju visoku dijagnostičku efikasnost u pogledu razvoja akutnog koronarnog sindroma (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda) [28].

Kada su u pitanju istraživanja u medicini, posebna pogodnost u vezi miRNK je njihovo prisustvo u telesnim tečnostima, što ih čini dostupnim i jednostavnijim za proučavanje kod ljudi. Većina miRNK u krvi čoveka je poreklom iz trombocita, što je podatak koji trombocite čini posebno dragoceni u pogledu izučavanja nekodirajućih RNK [29]. Pored zaključaka o bazičnim ćelijskim procesima u kojima učestvuju trombocitne miRNK, došlo se i do podataka o potencijalnom značaju miRNK po pitanju analize aktivnosti trombocita i efekata antiagregacione terapije. Naime, pokazano je da miRNK u cirkulaciji ukazuju na status trombocita u realnom vremenu i da se mogu koristiti kao biomarkeri za predviđanje različitih aspekata njihove funkcije, pa se u tom kontekstu, mogu iskoristiti i za praćenje i prilagođavanje antitrombotičke terapije [30, 31]. Ovakvi nalazi imaju značaj za dalje unapređenje personalizovane medicine, koja i pored značajnih dokaza koji opravdavaju njenu primenu, još nije zaživela u pogledu tretmana KVB. Da bi se to ostvarilo, pored prevazilaženja ekonomskih i tehničkih barijera, dodatni uslov je generisanje stratifikovanih i preciznijih podataka, koji bi bili osnova za dalje unapređenje personalizovanih protokola [32]. Kao što je slučaj sa drugim oblastima, izučavanje nekodirajućih RNK i personalizovanu medicinu postavlja u novu ravan, obezbeđujući detaljnije i preciznije podatke neophodne za razvoj medicine.

3.2. Duge nekodirajuće RNK

Duge nekodirajuće RNK - lncRNK (lnc – eng. *long non coding*) obično se definišu kao nekodirajući transkripti čija je dužina veća od 200 nukleotida [33]. Vrlo brzo nakon što su 1999. godine prvi put opisane, lncRNK su postale predmet mnogih istraživanja značajnih, koliko zbog fundamentalne uloge ovih molekula, toliko i zbog mogućnosti koje pružaju u oblasti primenjene nauke [34]. Prema poslednjoj sistematizaciji, do sada je kod čoveka registrovano 101 293 transkripta za lncRNA [35]. lncRNK su lokalizovane u jedru i za razliku od drugih nekodirajućih RNK, nije im svojstvena konzerviranost među vrstama [36]. Ulogu regulatornih molekula lncRNK ostvaruju putem: regrutovanja kompleksa koji učestvuju u epigenetičkoj regulaciji gena; modifikovanja vezivanja opštih transkripcionih faktora za DNK; učesća u procesu transkripcione interferencije; modulacijom specifičnih transkripcionih faktora lncRNK, često deluju tako što okupljaju proteinske komplekse i zajedno sa njima predstvaljaju senzore za različite ćelijske signale [33].

Kao i miRNK, i lncRNK su intenzivno proučavane kod kardiovaskularnih bolesti, sa ciljem da se objasne molekularni procesi koji dovode do patoloških stanja i/ili da se principi delovanja lncRNK iskoriste u formulaciji novih generacija lekova. U tom kontekstu poseban izazov predstavlja iznalaženje mogućnosti za reaktivaciju proliferacije kardiomiocita, kako bi se omogućila regeneracija miokarda nakon infarkta. Na tom polju značajni su podaci o visoko konzerviranoj RNK lncDACH1 čija ekspresija raste nakon rođenja i tokom odrastanja, a posebno je visoka u oštećenom miokardu. lncDACH1 se direktno vezuje i inhibira aktivnost proteina PP1A (eng. *protein phosphatase 1 catalytic subunit alpha*), neophodnog za deobu ćelija, kontrakciju mišića, metabolizam glikogena, i proteinsku sintezu. Eksperimenti na životinjama su pokazali da se utišavanjem lncDACH1 postiže reaktivacija proliferativnog potencijala kardiomiocita i regeneracija srca nakon infarkta, što su podaci koji bi se mogli iskoristiti za razvoj terapijske strategije u cilju regeneracije srca [37].

lncRNK pokazuju i svoj potencijal biomarkera korisnih za praćenje toka i lečenja KVB. Tako je pokazano da kod pacijenata sa koronarnom bolešću koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji, visoka koncentracija lncRNA-Ang362 u plazmi korelira sa lošim prognozama u daljem toku bolesti [38]. Dodatno, niska ekspresija lncRNA TONSL-AS1, kod pacijenata sa koronarnom bolešću je povezana lošom prognozom toka bolesti. Smanjenje ekspresije ove nekodirajuće RNK, istovremeno korelira sa pojačanom ekspresijom miR-197. Pokazano je da između lncRNA TONSL-AS1 i miR-197 ne postoji direktni međusobni uticaj na ekspresiju, mada su istovremeno uključene u procese, kojima se, osim toka bolesti, reguliše i njihova sopstvena aktivnost [39]. Udruženost u delovanju lncRNK i miRNK na iste ćelijske procese pokazana je i na drugim primerima [40].

Broj podataka koji se odnose na nekodirajuće RNK rapidno raste i očigledno je da su različiti tipovi nekodirajućih RNK umreženi u jedinstvene regulatorne procese. To dovodi do kombinatorike koja usložnjava, kako postavke istraživanja tako i interpretaciju rezultata. Zbog toga su veoma bitna bioinformatička istraživanja koja imaju za cilj da se iz mreže celokupne RNK izdvoje klasteri molekula koji bi bili najvažniji za proučavanje određenih fizioloških i patofizioloških procesa. Ujedno, ovakvi pristupi bi olakšali selekciju molekula koji su visoko specifični kada su u pitanju određene bolesti i koji bi bili najrelevantniji kao biomarkeri ili farmakološke mete [41].

Poseban predmet interesovanja po pitanju dugih nekodirajućih RNK i mikro RNK predstavlja njihovo prisustvo u ekstracelularnim vezikulama. Ekstracelularne vezikule (EV) su strukture koje oslobađaju skoro sve ćelije živog sveta. Okružene su dvoslojnom membranom i sadrže brojne molekule, kao što su proteini, nukleinske kiseline, bioaktivni lipidi itd. Na ove tvorevine se gleda kao na važne medijatore u međućelijskoj komunikaciji, koji putem svog sadržaja mogu prenositi različite signale do ciljnih ćelija, gde se uključuju u različite procese [42]. EV su izazvale posebno interesovanje zbog svog potencijala u regeneraciji miokarda. Naime, pokazano je da EV poreklom iz hESC-Pg (*human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors*) ćelija, i aplicirane u infarktom oštećeni miokard eksperimentalnih

miševa, dovode do promocije oporavka i boljeg preživljavanja srčanih ćelija [43, 44]. Razmatranje miRNK i lncRNK poreklom iz EV postalo je posebno značajno uz podatke da su ove dve klase nekodirajućih RNK entiteti preko kojih ekstracelularne vezikule ostvaruju efekte na miokard [45]. Takođe, poznato je da su miRNK i lncRNK u ekstracelularnim vezikulama stabilizovane i zaštićene, što obezbeđuje njihovo postojano učešće u ćelijkim procesima. Ove okolnosti su bile motivacija da se EV dizajniraju bioinženjeringom sa ciljem da se njihov sadržaj isporuči do željenih odrednica. Jedna od mogućnosti za korišćenje ovako nastalih vezikula je i isporuka različitih terapeutika, što je posebno povoljno za supstance koje su po prirodi ribonukleinske kiseline [46].

S obzirom na dosadašnja saznanja koja postoje o miRNK i lncRNK i njihovim potencijalima u podsticanju regenerativnih procesa, ove grupa molekula je nezaobilazna u razmatranjima koja se tiču transporta terapeutika putem EV.

Konačno, prema onome što u ovom trenutku pružaju naučna literatura i rezultati, očigledno je da istraživanja koja se odnose na nekodirajuće RNK, kako bazična tako i primenjena, uzimaju novi zamah. Saznanja o prirodi i principima delovanja nekodirajućih RNK otvaraju nove perspektive u lečenju, dijagnostici i prognostici. Međutim, ispred korišćenja ovih saznanja u praksi, stoje brojni izazovi - od prepoznavanja specifičnosti potencijalnih biomarkera do formulisanja efikasnih lekova najbezbednijih za primenu kod ljudi. U svakom slučaju nesumnjivo je da su nekodirajuće RNK već postala fundamentalna osnova za razvoj medicine budućnosti.

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. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association. *Circulation* 2020; 141:e139–e596.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
3. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot, J, Aaberge L et l.European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31(8):943–957.
4. Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):91-7.
5. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, Di Blasio AM, Lee WK, Gentilini D et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near umod associated with hypertension. *PLoS genetics* 2010; 6:e1001177.
6. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478:103–109.
7. Gray B, Behr ER. New Insights Into the Genetic Basis of Inherited Arrhythmia Syndromes. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9(6):569-577.
8. Cristiano Fava, Martina Montagnana. Atherosclerosis Is an Inflammatory Disease which Lacks a Common Anti-inflammatory Therapy: How Human Genetics Can Help to This Issue. *A Narrative Review Front Pharmacol* 2018; 6:9:55.
9. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, Le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood* 2012; 120(3):656-63.
10. Mitropoulou C, Fragoulakis V, Rakicevic LB, Novkovic MM, Vozikis A, Matic DM, et al. Economic analysis of pharmacogenomic-guided clopidogrel treatment in Serbian patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics* 2016; 17(16):1775-1784.
11. Babu GJ, Periasamy M. Transgenic mouse models for cardiac dysfunction by a specific gene manipulation. In: Sun Z, ed. *Molecular Cardiology: Methods and Protocols*. Totowa: Humana Press, 2005:365-78.
12. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* 2017; 24;548(7668):413-419.
13. Vujic A, Natarajan N, Lee RT. Molecular mechanisms of heart regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2020;100:20–28.
14. Terashvili M, Bosnjak Z. Stem Cell Therapies in Cardiovascular Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; J33(1):209-222.
15. Holley RW, Apgar J, Everett GA, Madison JT, Marquisse M, Merill SH, et al. Structure of a Ribonucleic Acid. *Science* 1965; 147(3664):1462–5.
16. Noller HF, Woese CR. Secondary structure of 16S ribosomal RNA. *Science* 1981; 212 (4493): 403—411.
17. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol* 2016; 937:3-17.
18. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391:806–11.
19. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1):D155-D162.
20. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011; 469:336–342
21. Friedman RC, Farh KKH, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009;19:92–105.
22. Gallant-Behm CL, Piper J, Dickinson BA, Dalby CM, Pestano LA, Jackson AL. A synthetic microRNA-92a inhibitor (MRG-110) accelerates angiogenesis and wound healing in diabetic and nondiabetic wounds. *Wound Repair Regen* 2018; 26(4):311-323.

23. Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Gyöngyösi M, et al. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nat Commun* 2020; 31;11(1):633.
24. Yang Q, Wu F, Mi Y, Wang F, Cai K, Yang X, et al. Aberrant expression of miR-29b-3p influences heart development and cardiomyocyte proliferation by targeting NOTCH2. *Cell Prolif* 2020; 53:e12764.
25. Nonaka CKV, Sampaio GL, Silva KN, Khouri R, Macedo CT., Rogatto SR et al. Therapeutic miR-21 Silencing Reduces Cardiac Fibrosis and Modulates Inflammatory Response in Chronic Chagas Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7):3307.
26. Tao L, Huang X, Xu M, Qin Z, Zhang F, Hua F, et al. Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy. *Molecular Cellular Endocrinol* 2020; 518:110944.
27. Wang Y, Liang Y, Zhao W, Fu G, Li Q, Min X, et al. Circulating miRNA-21 as a diagnostic biomarker in elderly patients with type 2 cardiorenal syndrome. *Scientific Rep* 2020;10:4894.
28. Ling H, Guo Z, Shi Y, Zhang L, Song C. Serum exosomal MicroRNA-21, MicroRNA-126, and PTEN are novel biomarkers for diagnosis of acute coronary syndrome. *Front Physiol* 2020;11:654.
29. Krammer, T.L.; Mayr, M.; Hackl, M. microRNAs as Promising Biomarkers of Platelet Activity in Antiplatelet Therapy Monitoring. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21, 3477.
30. Zapilko V, Fish RJ, Garcia A, Reny JL, Dunoyer-Geindre S, Lecompte T, et al. MicroRNA-126 is a regulator of platelet-supported thrombin generation. *Platelets.* 2020; 31(6):746-755.
31. Garcia A, Dunoyer-Geindre S, Nolli S, Reny JL, Fontana PJ An Ex Vivo and In Silico Study Providing Insights into the Interplay of Circulating miRNAs Level, Platelet Reactivity and Thrombin Generation: Looking beyond Traditional Pharmacogenetics. *Pers Med.* 2021; 11(5):323.
32. Rakicevic L, Nestorovic A. Pharmacogenetics of Clopidogrel Therapy and Neurointerventional Procedures: We Need Precision Data for Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(3):547-549.
33. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: Insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009;10:155–159.
34. Erdmann VA, Szymanski M, Hochberg A, de Groot N, Barciszewski J. Collection of mRNA-like non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 1999; 27:192–195.
35. Li Z, Liu L, Jiang S, Li Q, Feng C, Du Q, Zou D. LncExpDB: an expression database of human long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D962-D968.
36. Cabili MN, Dunagin MC, McClanahan PD, Biaisch A, Padovan-Merhar O, Regev A, Rinn JL. Localization and abundance analysis of human lncRNAs at single-cell and single-molecule resolution. *Genome Biol.* 2015; 16(1):20.
37. Cai B, Ma W, Wang X, Sukhareva N, Hua B, Zhang L, et al. Targeting LncDACH1 promotes cardiac repair and regeneration after myocardium infarction. *Cell Death Difer* 2020; 27(7):2158-2175.
38. Wang H, Gong H, Liu Y, Limin Feng. Relationship between lncRNA-Ang362 and prognosis of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Biosci Rep* 2020;40:1–0.
39. Wu L, Tan G, Li X, Jiang X, Run B, Zhou W, Liao H. LncRNA TONSL-AS1 participates in coronary artery disease by interacting with miR-197. *Microvasc Res.* 2021; Jul;136:104152.
40. Zhang H, Ji N, Gong X, Ni S, Wang Y. NEAT1/miR-140-3p/MAPK1 mediates the viability and survival of coronary endothelial cells and affects coronary atherosclerotic heart disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020; Sep 8;52(9):967-974.
41. Tao L, Shi J, Huang X, Hua F, Yang L. Identification of a lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA theory reveals functional lncRNAs in hypertrophic cardiomyopathy. *Exp Ther Med.* 2020; 20(2):1176-1190.
42. Veziroglu EM, Mias GI. Characterizing Extracellular Vesicles and Their Diverse RNA Contents. *Front Genet.* 2020; 17;11:700.
43. Sahoo, S. Losordo, D. W. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014;114, 333–344.
44. Kervadec A, Bellamy V, El Harane N, Arakélian L, Vanneaux V, Cacciapuoti et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(6):795-807.
45. Wu Q, Wang J, Tan WLW, Jiang Y, Wang S et al. Extracellular vesicles from human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells promote cardiac infarct healing through reducing cardiomyocyte death and promoting angiogenesis. *Cell Death Dis.* 2020; 11;11(5):354.
46. Sil S, Dagur RS, Liao K, Peeples ES, Hu G, Periyasamy P, et al. Strategies for the use of Extracellular Vesicles for the Delivery of Therapeutics. *Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15(3):422-442.

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