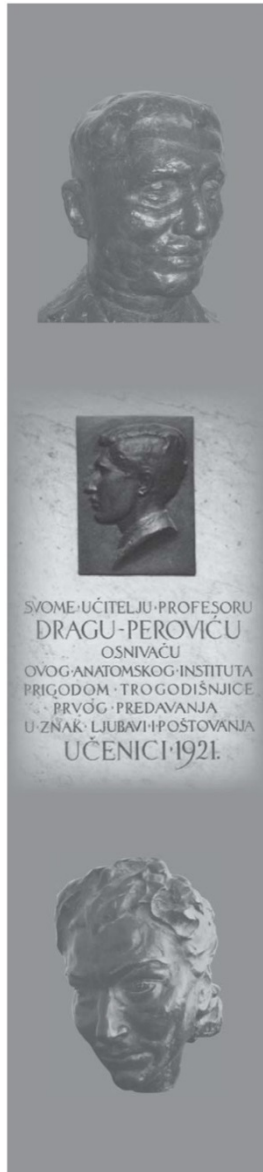


Memorijal akademika Draga Perovića i akademkinje Jelene Krmpotić-Nemanić

U sjećanje na prvo predavanje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu koje je 12. siječnja 1918. godine održao akademik Drago Perović.



program 13.01.2017. - predavaonica Zavoda za anatomiju

12.00 – **Pozdravna riječ Dekana** (prof.dr.sc. Marijan Klarica)

12.10 – **30 godina Laboratorija za mineralizirana tkiva** (akademik Slobodan Vukičević, prof.dr.sc. Lovorka Grgurević, prof.dr.sc. Jelka Petrak)

12.40 – **Memorijalno predavanje povodom godišnje nagrade HAZU: „Utjecaj cirkulirajuće izoforme BMP1-3 proteina na progresiju bubrežne fibroze u kroničnoj bolesti bubrega“** (prof.dr.sc. Lovorka Grgurević)

12.50 – **Naše sjećanje na akademika Dragu Perovića** (akademik Marko Pećina i akademik Ivica Kostović)

13.10 – **Dodjela nagrade najboljem studentu generacije** (Sofiya Andreykanich, Tvrtko Tupek, Adam Vrbanić, Nikola Zagorec)

12.01.2017.

seminarska dvorana Hrvatskog instituta za istraživanje mozga

Satelitni mini-simpozij: **Prikaz rezultata mladih istraživača na projektima Hrvatske zaklade za znanost koji se provode na Zavodu za anatomiju**

9.00h – **Neuralna osnova viših kognitivnih funkcija**

10.30h – **Genetski mehanizmi lizosomalne disfunkcije u Parkinsonovoj bolesti**

11.30h – **Molekularni posrednici koštane resorpcije uvjetovane receptorom Fas u artritisu; Novootkrivene cirkulirajuće izoforme BMP1 proteina kao biomarkeri i terapijski ciljevi za humane bolesti**

program 12.01.2017. - Satelitni mini-simpozij

dr. Dora Mandić: Kalretininski neuroni u prefrontalnom korteksu primata

dr.sc. Domagoj Džaja: Porast udjela kalretininskih interneurona u korteksu, od glodavaca do primata

dr.sc. Ana Hladnik: Putovi migracije kalretininskih neurona u primata

dr. Ivana Bičanić: Utjecaj Foxp2 gena na morfologiju projekcijskih neurona strijatuma

dr. Vinka Knezović: Histološka, MRI i transkriptomski analiza reorganizacijskih procesa u ljudskom hipokampusu tijekom razvitka

dr. Marina Raguž: Morfometrijska analiza kortiko-pontinih puteva u prematurusa

dr. Antonela Blažeković: Genetski mehanizmi lizosomalne disfunkcije u Parkinsonovoj bolesti

dr.sc. Kristina Gotovac Jerčić: Uloga transkripcijske deregulacije u Parkinsonovoj bolesti

dr. Nina Lukač: Uloga populacija sinovijalnih stanica u upalnom oštećenju subkondralne kosti u artritisu

dr.sc. Ivo Dumić Čule: Uloga BMP1-3 u regeneraciji organa

dr.sc. Ruđer Novak: Proteomska identifikacija BMP1-3 proteina

Uloga populacija sinovijalnih stanica u upalnom oštećenju subkondralne kosti u artritisu

NINA LUKAČ

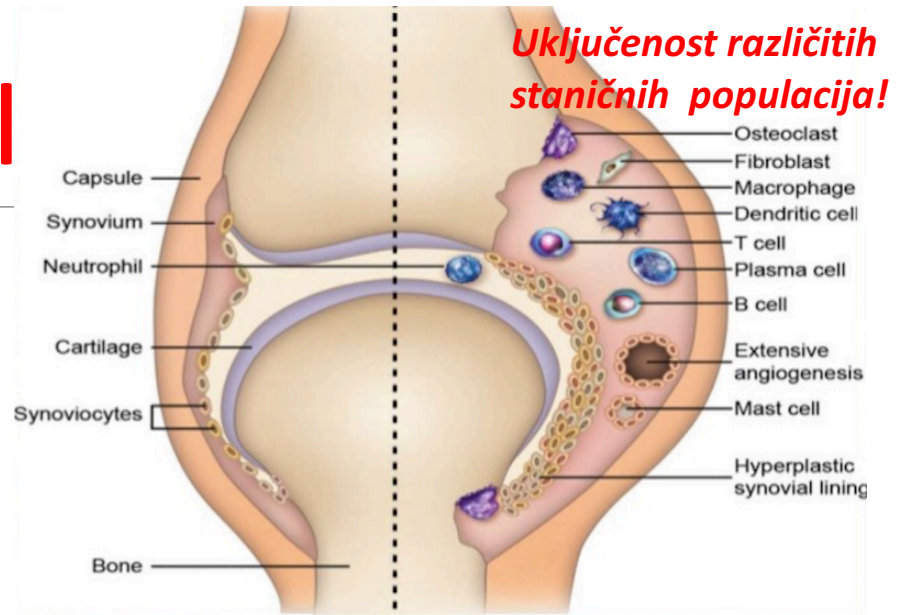
Zavod za anatomiju

Laboratorij za molekularnu imunologiju



UPALNI ARTRITISI

- Kronična bolest
- Invalidnost



- **reumatoidni artritis (RA)**, spondiloartritis, reaktivni artritis, **SLE**



razaranje zglobne hrskavice
i subkondralne kosti

sinovijalna upala



nema razaranja
subkondralne kosti

LIJEČENJE RA

PROTUUPALNI LIJEKOVI

- Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)
- Kortikosteroidi
- Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)
 - metotreksat, leflunomid, sulfasalazin
 - *Biološka terapija*
 - antagonisti TNF-a (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab)
 - antagonisti interleukina (IL)-1 (anakinra)
 - antagonisti IL-6 (tocilizumab)
 - inhibitori T staničnog odgovora (IgG1Fc-CTLA4, abatacept)
 - inhibitori limfocita B (rituximab, anti CD20)
 - inhibitori kinase JAK (tofacitinib)

ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

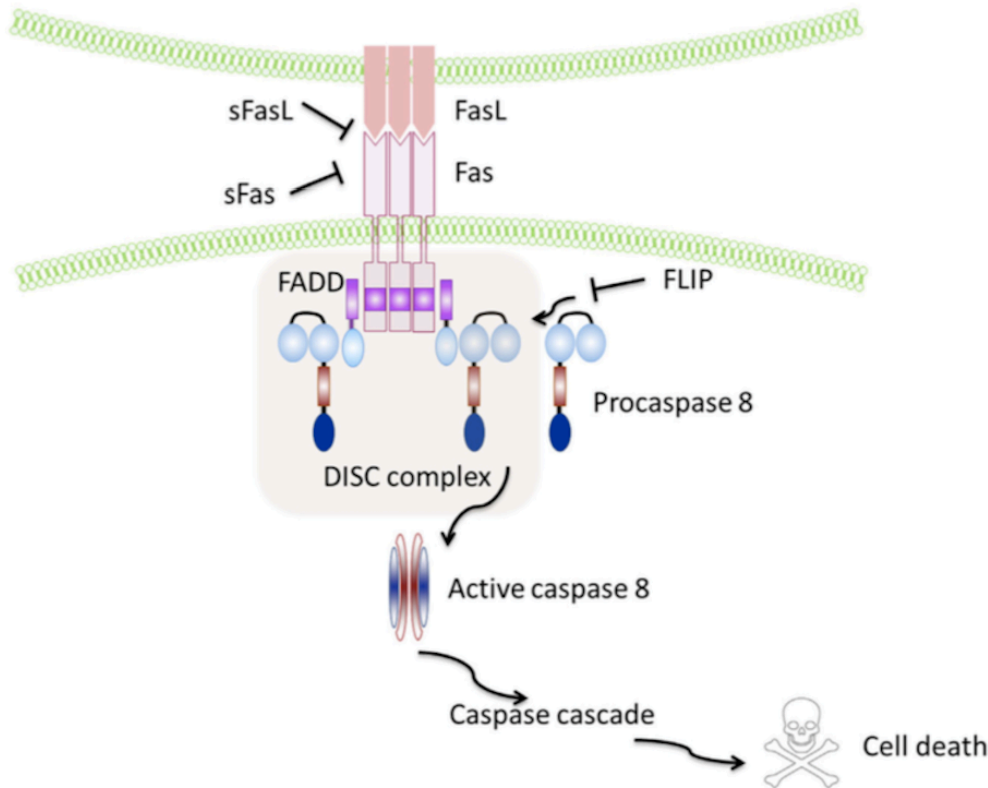
- bisfosfonati (alendronat, ibandronate, risedronat)
- kalcitonin
- denosumab (antagonist liganda RANK)
- agonisti/antagonisti estrogenskih receptora (raloxifene)

ANABOLIČKI LIJEKOVI

- agonisti PTH (teriparatide)
- agonisti Wnt-signalnog puta (anti-SOST, anti-Dkk1)
- inhibitori katepsina K (odanacatib)
- agonisti aktivinskog receptora
- čimbenik sličan glukagonu 2

1/3 bolesnika slabo odgovara ili ne odgovara na terapiju –
potreba za razvojem novih lijekova

Sustav Fas/FasL (CD95/CD95L)



Volpe, 2016

- TNF obitelj
- Apoptoza
- Neapoptične uloge sustava (regeneracija jetre, *Desbartas 2000*, tumorigeneza, *Desbartas 2003*)
- Homeostaza imunskog sustava
- Homeostaza koštanog sustava
- *Uloga u artritisu!?*

Mišji modeli nedostatnosti sustava Fas/FasL

- Spontane mutacije – *lpr/gld*
- Izbacivanje gena – **Fas -/-** (*Adachi 1995*) , **FasL -/-** (*Karray 2004*)
 - limfadenopatija, splenomegalija
 - nakupljanje abnormalnih B220⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ (**dn**) limfocita T
 - nakupljanje limfocita B, autoantititijela

lpr

- blaži oblik artritisa potaknutog kolagenom (*Tu-Rapp H, 2004*)

Fas-/-

- blaži oblik artritisa potaknutog antigenom (*Lazić Mosler E, disertacija*)

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

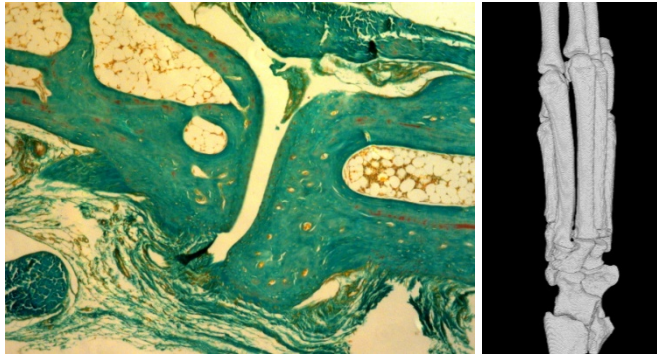
- analizirati stanični sastav sinovijalnog odjeljka u resorptivnom (miševi divljega tipa, B6) i neresorptivnom (miševi Fas -/-) obliku eksperimentalnog mišjeg artritisa, s ciljem utvrđivanja subpopulacija čiji je udio izmijenjen u resorptivnom obliku artritisa
- na temelju razlika u izražaju gena u izdvojenim populacijama identificirati nove molekularne posrednike koštanog razaranja u artritisu

MIŠJI MODELI RA

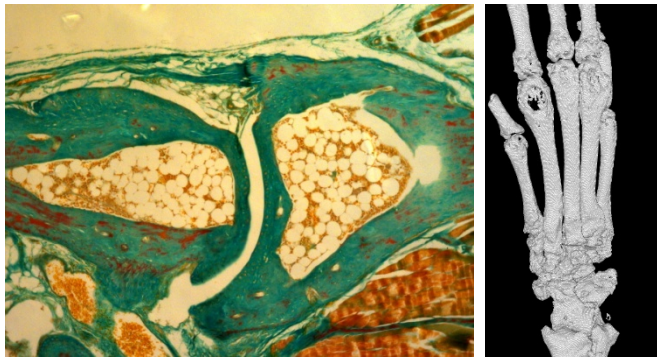
Artritis potaknut kolagenom (*collagen induced arthritis, CIA*)

- sustavna imunizacija kolagenom tipa I
- razvoj artritisa tijekom 4-8 tjedana
- poliartikularni oblik, mali zglobovi

Ctrl



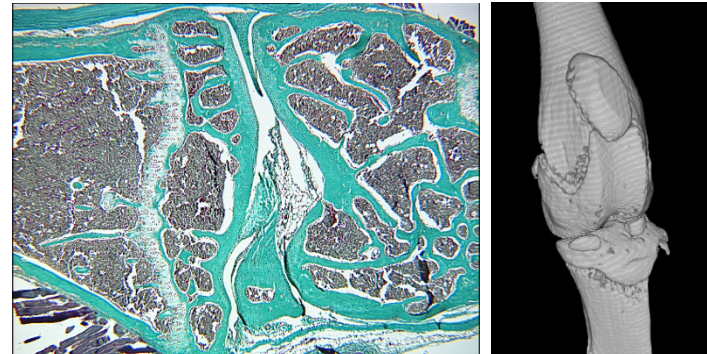
CIA



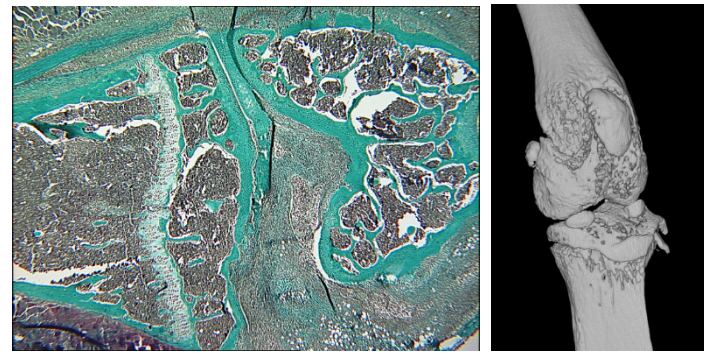
Artritis potaknut antigenom (*antigen induced arthritis, AIA*)

- lokalna injekcija antigena (mBSA) u koljeno miša imuniziranog s mBSA
- ograničen na koljeno, razvoj bolesti tijekom definiranog razdoblja od 2 tjedna

Ctrl



CIA



USTROJ POKUSA



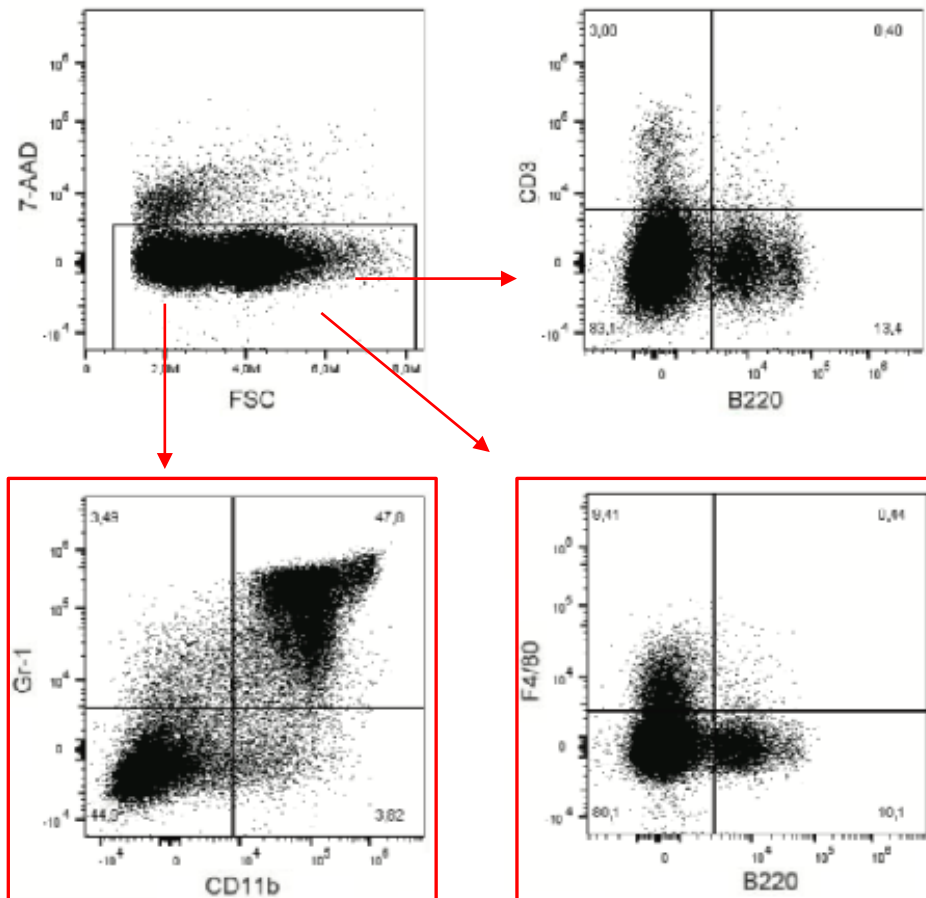
C57BL6 (B6) i Fas^{-/-} miševi
ženke, dob - 12 tjedana



stanice sinovijalnog odjeljka izdvajaju se postupkom inkubacije s kolagenazom, a potom obilježavaju protutijelima!

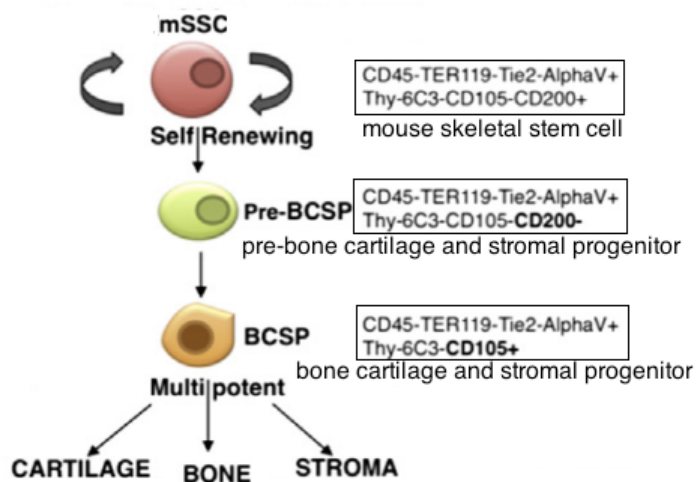
Analiza hematopoetskih populacija

B220
Gr1
7AAD
CD11b
CD3
F480



- limfociti
- mijeloidne stanice
- makrofagi

Analiza populacija koštanih i hrskavičnih prethodnika



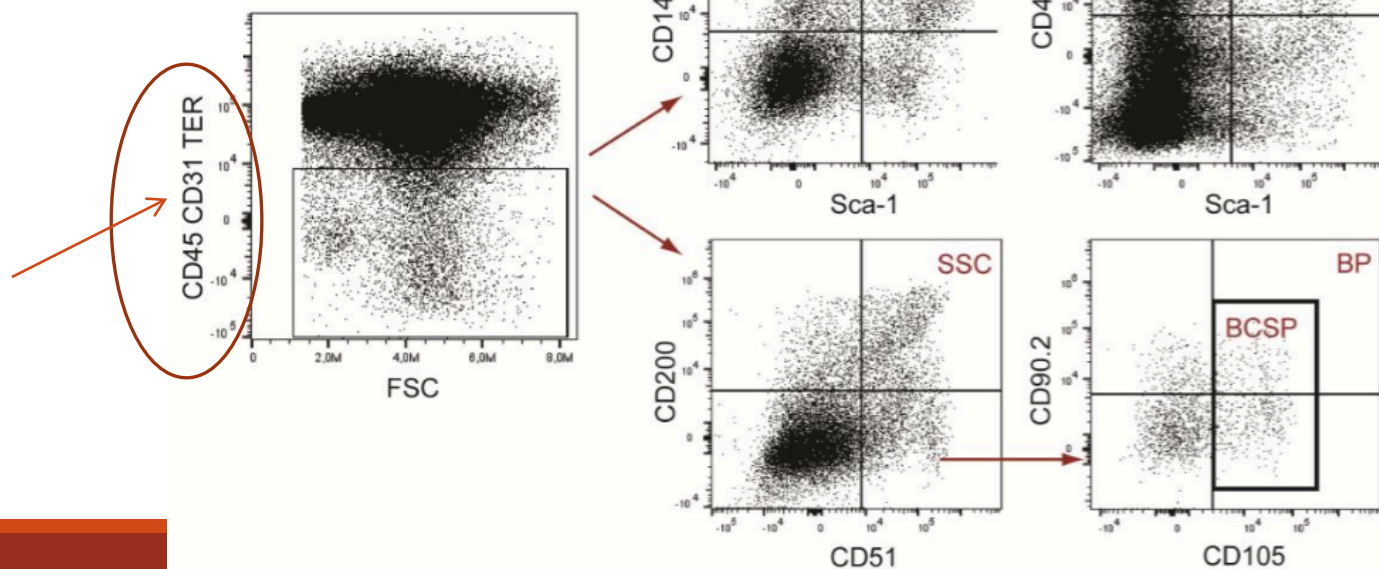
modificirano prema Chan, 2015

ne-leukocitna/
endotelna/-eritroidna
populacija – “stromalne
stanice”

mala populacija (<2%)

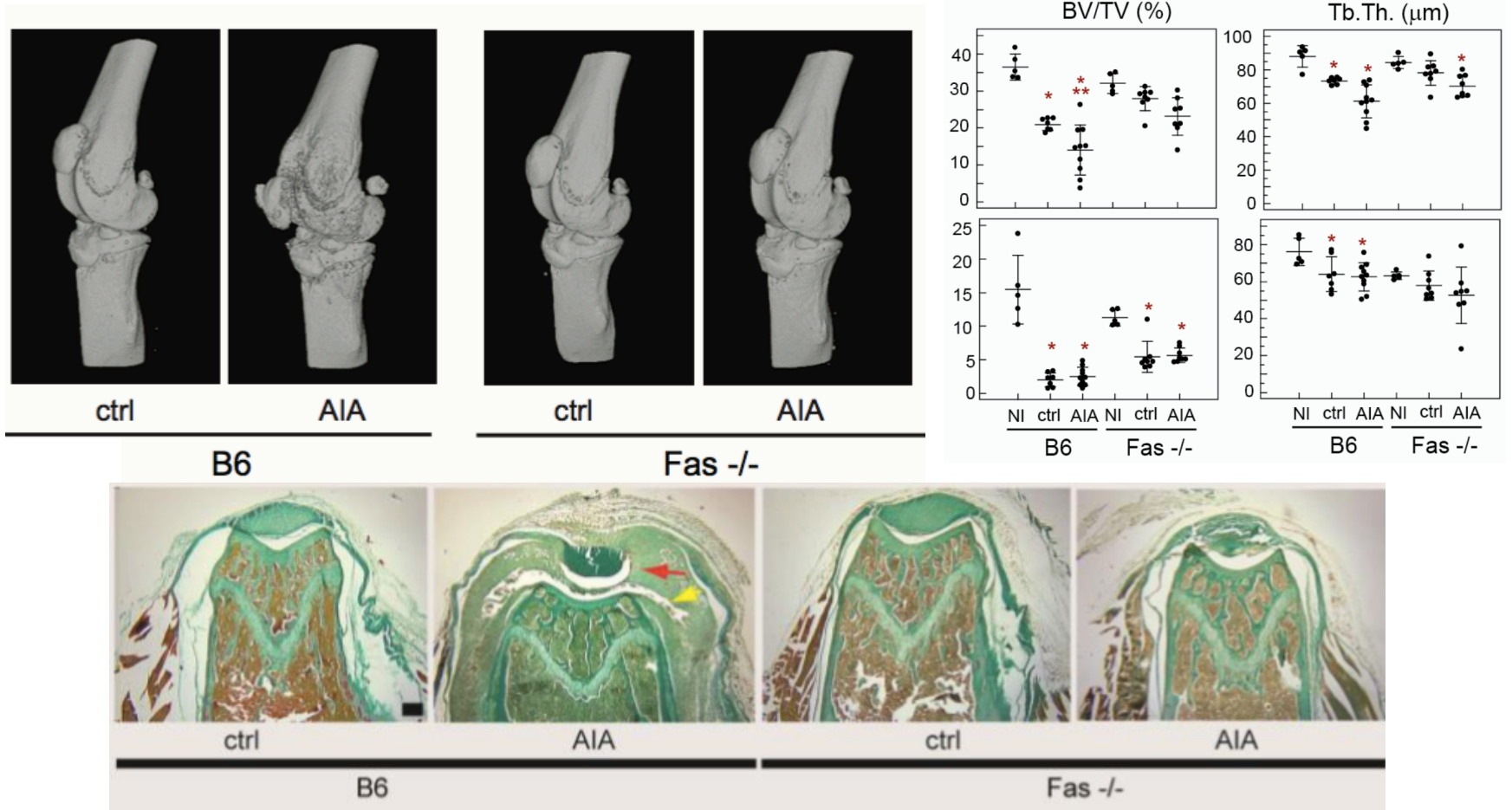
Sca-1
CD140b (PDGFRb)
CD44
CD105
CD51 (alphaV)
CD90.2
CD200

- kombinacije biljega!



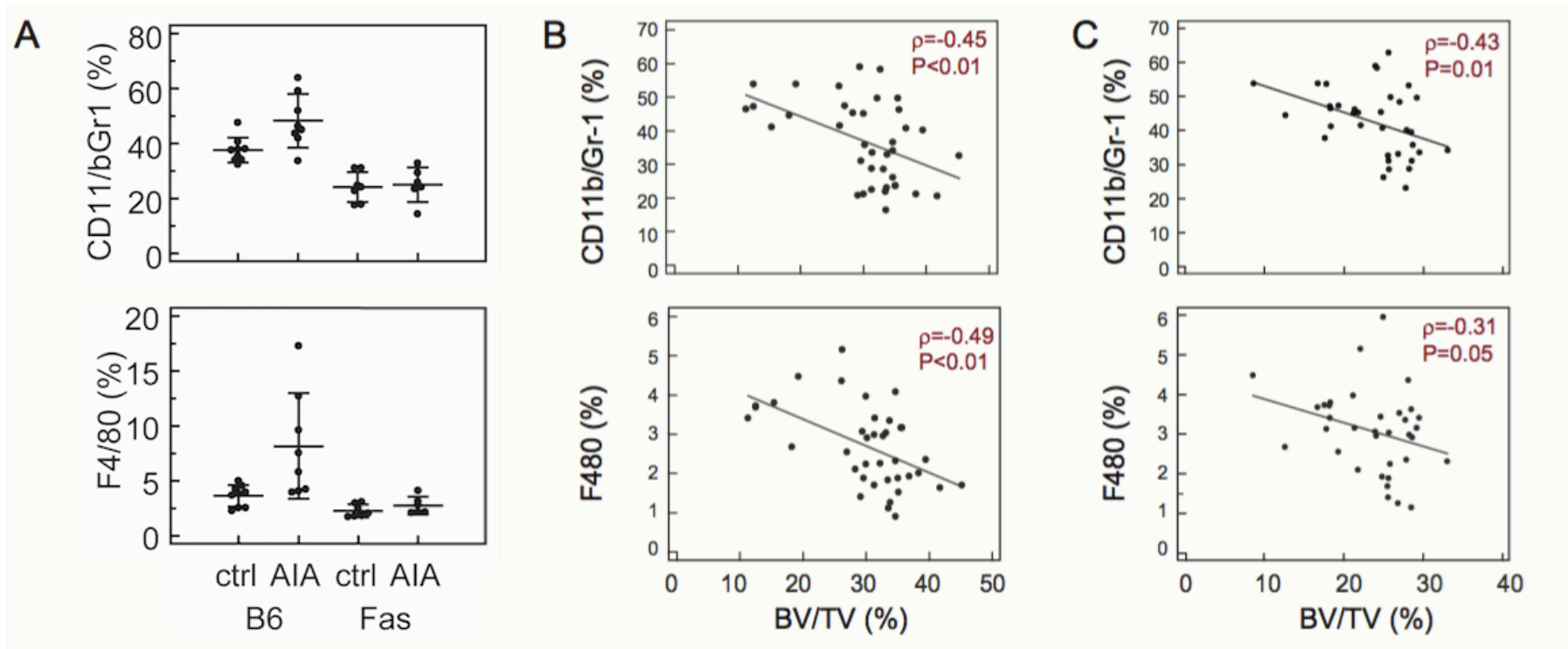
Fas -/-

Blaži oblik artritisa potaknutog antigenom s izostankom koštane resorpcije

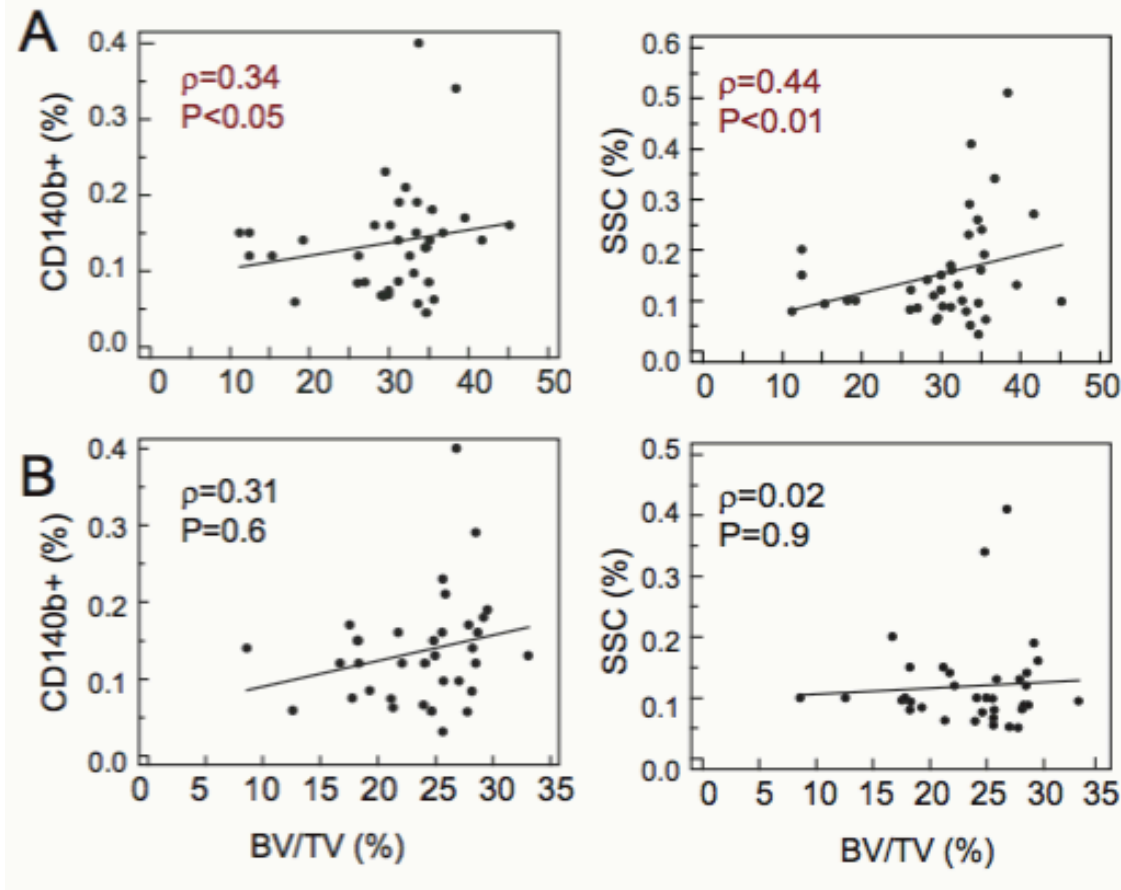


Mijeloidne stanice i makrofagi umnoženi su u resorptivnom artritisu

- Negativna povezanost s volumenom subkondralne kosti!



Populacije koštanih/hrskavičnih prethodnika



Pozitivna povezanost s volumenom subkondralne kosti:

- osteoblastna loza (CD45/31/TER119^{neg} CD140b⁺)
- *Skeletal stem cells*, SSC (CD45/31/TER119^{neg}C D51⁺CD200⁺)

ZAKLJUČCI

- porast udjela mijeloidnih stanica i makrofaga u sinovijalnom odjeljku izostaje u neresorptivnom artritisu u miševa Fas -/-
- udio mijeloidnih populacija i makrofaga negativno je povezan s volumenom subkondralne kosti
- udio matičnih koštanih stanica i stanica osteoblastne loze veći je u sinovijalnom odjeljku u miševa Fas -/- s neresorptivnim artritisom, a pozitivno je povezan s volumenom subkondralne kosti

Izdvajanje
staničnih
populacija
(FACS)



MIJELOIDNA POPULACIJA
(**CD11b⁺Gr1⁺**)
KOŠTANI/HRSKAVIČNI
PRETHODNICI
(**CD45/31/TER119^{neg}CD51⁺**)



GeneChip array/qPCR



Funkcionalne studije odabranih
posrednika (siRNA in
vivo/tretiranje protutjelima...)