

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

21-02-18
05 1672/3 -3

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 07.02.2018. године, одлуком бр. IV-03-97/31, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Утицај мезених малних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре" кандидата Неде Милосављевић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Проф др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан;
3. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Онкологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Неде Милосављевић и подноси Наставно научно већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Неде Милосављевић под називом "Утицај мезенхималних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре", урађена под менторством проф. др Владислава Воларевића, ванредног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем имуномодулацијског ефекта мезенхималних матичних ћелија у анималним моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре.

Примена мезенхималних матичних ћелија у терапији завређује све више пажње у терапији акутног и хроничног оштећења јетре, због доживотне имunosупресије и ограничења у смислу недовољног броја донираних органа и високих медицинских трошкова за ове видове лечења. Из наведених разлога, спроводе се бројна истраживања, на анималним моделима у циљу проналажења нових терапијских агенаса у лечењу акутног и хроничног оштећења јетре.

Због својих имуномодулацијских карактеристика и способности самообнављања, мезенхималне матичне ћелије (енг. *Mesenchymal Stem Cells*, MSCs) редукују акутно и хронично оштећење јетре, продукцијом солубилних фактора или директним контактом са ћелијама имунског система.

Интерлеукин 17 (IL-17) игра значајну улогу у патогенези акутног хепатитиса и фиброзе јетре, укључен је у мобилизацију, регрутовање и активацију инфламацијских ћелија. У досадашњим студијама је познато да изражена експресија IL-17 доводи до масивне некрозе хепатоцита, док блокирање IL-17 значајно смањује акутно оштећење хепатоцита.

У акутном оштећењу јетре, NKT ћелије, субпопулација Т лимфоцита, након активације, продукују Th1, Th2 и Th17 цитокине и оштећују јетру индуковањем апоптозе,

посредством интеракције Fas:Fas лиганда, активације перфорин/гранзим система и продукцијом проинфламацијских цитокина.

У фибрози јетре, Th17 лимфоцити, субпопулација CD4+ T *helper* лимфоцита, играју значајну улогу, продукцијом следећих цитокина: IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 и TNF- $\alpha$ , промовишући инфламацију ткива, индукцијом других проинфламацијских медијатора и регрутовањем леукоцита на место инфламације.

До сада, неколико студија је показало терапијски ефекат мезенималних матичних ћелија у акутном хепатитису и фибрози јетре, међутим њихов ефекат на сигнални пут IL-17 у патогенези акутног хепатитиса и фиброзе јетре, односно молекулски механизам којим супримирају инфламацију у овим болестима још увек није разјашњен.

Ова студија је показала да у акутном оштећењу јетре, примена MSCs смањује секрецију IL-17 из интрахепатичних NKT ћелија, док у фибрози јетре редукује ослобађање IL-17 из CD4+T лимфоцита чиме значајно смањује оштећење хепатоцита.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе, прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON", уз коришћење одговарајућих кључних речи: "*mesenchymal stem cells*", "IL-17", "*acute hepatitis*" и "*liver fibrosis*", нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Неде Милосављевић под називом "**Утицај мезенималних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре**", представља резултат оригиналног научног рада.

## 2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

### А. Лични подаци

Др Неда Милосављевић је рођена 28.08.1986. године у Краљеву. Основну школу и Гимназију, друштвено-језички смер, завршила је као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је 2005/2006. године, а дипломирала 2012. године, са просечном оценом 9,03. Након дипломирања обавила је лекарски стаж и положила стручни испит.

Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. Усмени докторски испит је положила у јулу 2016. године.

Од фебруара 2013. волонтирала у Центру за онкологију и радиологију КЦ Крагујевац. Од августа 2016. запослена у Центру за онкологију и радиологију КЦ Крагујевац. Специјализацију из Радијационе онкологије уписала у априлу 2017. године.

Укључена је у научно-истраживачки рад у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Аутор је у два рада у часописима од међународног значаја и једног рада у часопису од националног значаја. Резултати радова наведених под редним бројем 1. и 2. су саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Тема докторске дисертација под називом "**Утицај мезенихмалних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре**", прихваћена је 2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

### Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. Milosavljevic N<sup>#</sup>, Gazdic M<sup>#</sup>, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, Djonov V, Lukic ML, Volarevic V. Mesenchymal stem cells attenuate acute

liver injury by altering ratio between interleukin 17 producing and regulatory natural killer T cells. *Liver Transpl.* 2017;23(8):1040-1050. **M21**

2. **Milosavljevic N**, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, Jovicic N, Jeftic I, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study. *Transpl Int.* 2018;31(1):102-115. **M21**
3. Simovic Markovic B<sup>#</sup>, **Milosavljevic N<sup>#</sup>**, Arsenijevic A, Gazdic M, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Bacterial flora plays important role in acute dextran sulphate sodium-induced colitis but is not involved in Gal-3 dependent modulation of colon inflammation. *Ser J Exp Clin Res* 2017; doi: 10.1515/sjerc-2017-0022. **M51**

#### **2.4. Одлука о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија су идентични са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Неде Милосављевић садржи следећа поглавља: увод, циљеви студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу, изложила актуелна сазнања о патогенези акутног хепатитиса и фиброзе јетре и анималних модела ових болести, са посебним освртом на улогу НКТ ћелија у акутном хепатитису, односно CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита у фибрози јетре. Описане су карактеристике мезенхималних матичних ћелија и њихов имуномодулацијски ефекат у акутном хепатитису и фибрози јетре.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе, при чему је основни циљ испитивање утицаја MSCs на модулацију сигналног пута IL-17, у патогенези акутног хепатитиса и фиброзе јетре.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани у табелама (4), графиконима (26), сликама (8) и фигурама (10). Показано је да примена MSCs, у акутном хепатитису, смањује експериментално изазвано, акутно оштећење јетре, смањује инфилтрацију инфламаторним ћелијама и серумски ниво IL-17. Интравенски трансплантиране MSCs смањује број NKT ћелија које продукују IL-17 а повећавају број FoxP3+ IL-10+ NKT ћелија, паракриним механизмом, посредством индоламин 2, 3 деоксигеназе. У експерименталном моделу фиброзе јетре, показано је да интравенски ординирани MSCs мигрирају у јетру експерименталних животиња и смањују изазвану фиброзу, смањују ниво IL-17 у серуму и инфилтрацију CD4+ Т лимфоцита који продукују IL-17, паракриним механизмом, док примена инхибитора индоламин 2, 3 деоксигеназе, 1-MT *in vivo* погоршава фиброзу јетре. Такође, показано је да терапијска примена MSCs смањује фиброзу јетре у развијеној болести.

У поглављу Дискусија, анализирани су добијени резултати и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о имуномодулацијском ефекту мезенхималним матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у акутном хепатитису и фибрози јетре. Коментари резултата су језгровити а начин приказивања података их чини веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму и садржају.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Научни резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

А. Мезенхималне матичне ћелије редукују акутно оштећење јетре.

1. Примена MSCs значајно смањује акутно оштећење јетре које је изазвано CCl<sub>4</sub>, смањује инфилтрацију инфламаторним ћелијама и серумски ниво IL-17.
2. Примена MSCs значајно смањује број NKT ћелија које продукују IL-17, али не утиче на број неутрофила, CD4+ и CD8+ Т лимфоцита који продукују IL-17 у акутном оштећењу јетре изазваном CCl<sub>4</sub>.

3. У експерименталном моделу акутног хепатитиса изазваног NKT ћелијама, мезенхималне матичне ћелије смањују укупан број NKT ћелија које продукују IL-17+, смањују њихову хепатотоксичност, а повећавају број FoxP3+ IL-10+ NKT ћелија.
4. MSCs, паракриним механизмом, посредством индоламин 2, 3 деоксигеназе, утичу на продукцију IL-17 у NKT ћелијама.

Б. Мезенхималне матичне ћелије редукују фиброзу јетре.

1. Интравенски ординирани MSCs мигрирају у јетру експерименталних животиња који су примали CCl<sub>4</sub> и смањују изазвану фиброзу.
2. Примена MSCs, као и у акутном хепатитису, значајно слаби фиброзу јетре, изазвану CCl<sub>4</sub>, што је потврђено макроскопским и микроскопским карактеристикама, вредностима трансаминаза у серуму и квантитативном RT-PCR анализом.
3. MSCs смањују ниво IL-17 у серуму и инфилтрацију CD4+ Т лимфоцита који продукују IL-17 у јетрама мишева третираних CCl<sub>4</sub>.
4. MSCs паракриним механизмом супримирају Th17 лимфоците, док примена инхибитора индоламин 2, 3 деоксигеназе, 1-MT *in vivo* погоршава фиброзу јетре.
5. Терапијска примена MSCs смањује фиброзу јетре у развијеној болести.

## 2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању ефекта мезенхималних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре и указују на нове правце испитивања мезенхималних матичних ћелија као терапеутика за лечење акутног хепатитиса.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације су објављени у два међународна часописа SCI листе, категорије M21, (*Liver Transpl.* 2017; 23(8):1040-1050.; *Transpl Int.* 2018; 31(1):102-115.).



## ЗАКЉУЧАК

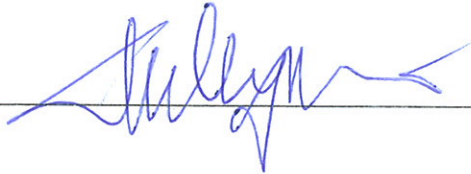
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Неде Милосављевић, под називом **"Утицај мезенихмалних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре"** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Неде Милосављевић, под менторством Проф. др Владислава Воларевића, представља оригинални научни рад, има научни и практични значај у разумевању имуномодулацијског ефекта мезенихмалних матичних ћелија у акутном хепатитису и фибрози јетре.

Комисија предлаже Наставно научно већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **"Утицај мезенихмалних матичних ћелија на сигнални пут IL-17 у моделима акутног хепатитиса и фиброзе јетре"**, кандидата др Неде Милосављевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;



**Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Имунологија*, члан;



**Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Онкологија*, члан.



У Крагујевцу, 12.02.2018.