

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Датум:	25. 10. 19
Одбор:	
Број:	12782/1-1
Својеручно:	

**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 02.10.2019. године, одлуком бр. IV-03-754/11 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса” кандидата др Бојана Стојановића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, 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 Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Бојана Стојановића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Бојана Стојановића под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса”, урађена под менторством проф. др Миодрага Лукића, редовног професора - емеритуса Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, представља оригиналну научну студију која се бави улогом и значајем галектина 3 у патогенези експерименталног акутног панкреатитиса.

Акутни панкреатитис је акутно запаљење панкреаса које настаје као резултат преране активације протеолитичких ензима у паренхим панкреаса. Након активације ензима настаје оштећење ацинусних ћелија и развија се акутна инфламација различитог интензитета која одређује тежину и исход обољења. Тежина акутног панкреатитиса зависи од степена активације ћелија имунског система, продукције цитокина и осталих инфламацијских медијатора. Два фактора доприносе прераној активацији дигестивних проензима, а то су инхибиција секреције из ацинусних ћелија и рефлукс жучних киселина у панкреасне канале. Као крајњи резултат настаје спајање зимогених гранула и лизозома и активација трипсиногена под дејством катепсина Б из лизозома. Ослобођени алармини, хемокини и про-инфламацијски цитокини из ацинусних ћелија активирају резидентне ћелије у панкреасу, пре свега резидентне макрофаге. Даље, ови медијатори активирају и регрутују и друге ћелије имунског система, најпре неутрофиле и моноците/макрофаге, а касније дендритске ћелије и Т лимфоците. Инфламација у склопу акутног панкреатитиса значајно мења пермеабилност интестиналног епитела и поспешује транслокацију интралуминалних бактерија у циркулацију. Као резултат настаје експозиција ацинусних ћелија и ћелија имунског система про-инфламацијским продуктима микроорганизама из дигестивног тракта што представља основни механизам за одржавање инфламације панкреаса након почетка болести.

Галектин 3 је лектински молекул и убиквитарно је експримиран. Јединствене је структуре и експримиран је у већини ћелија имунског система. Овај лектин игра различиту улогу у патогенези инфективних и инфламацијских болести и тумора што зависи од

ћелијске локализације галектина 3. Недавне студије су показале да је галектин 3 лиганд за TLR-4 рецептор. У експерименталним моделима неуроинфламације је показано да микроглија ЦНС-а секретује галектин 3 који се паракрино везује за TLR-4 експримиран на површини суседних микроглија и узрокује класичну активацију ових ћелија са појачаном продукцијом про-инфламацијских цитокина. Индукцијом експерименталног акутног панкреатитиса повећава се експресија галектина 3 у ацинусним ћелијама и дукталним епителним ћелијама које изграђују дегенеративне тубуларне комплексе.

Резултати овог истраживања указују да галектин 3 утиче на развој инфламацијског одговора акутног панкреатитиса у два експериментална модела болести (модел индукован подвезивањем билио-панкреатичног дуктуса и модел индукован апликацијом церулеина и LPS). Подвезивање билио-панкреатичног дуктуса узрокује експериментални акутни панкреатитис што је праћено повећаном експресијом овог лектина у ћелијама инфилтрата и дукталним епителним панкреаса. Делеција гена за галектин 3 је праћена дужим преживљавањем оболелих мишева и мањим степеном инфламације. Показано је да су оболели галектин 3 дефицијентни мишеви имали значајно мању инфилтрацију про-инфламацијских N1 неутрофила, макрофага и дендритских ћелија са мањом продукцијом инфламацијских цитокина, TNF- α и IL-1 β . Показано је да делеција гена за галектин 3 је праћена повећаним бројем толерогених дендритских ћелија које продукују анти-инфламацијски цитокин, IL-10, и утичу на развој регулаторних Т лимфоцита са анти-инфламацијским фенотипом.

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 „KoBSON”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „Acute pancreatitis”, „Inflammatory response”, „galectin 3”, „C57BL/6 mice” и „TLR-4”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Бојана Стојановића под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Бојан Стојановић је рођен 01.01.1986. године у Призрену. Основну школу и Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршио је у Крагујевцу. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уписао је школске 2004/2005. године, и дипломирао је 2010. године, са просечном оценом 9,81 (девет и 81/100), као најбољи студент у генерацији, и тиме стекао звање доктор медицине. Након завршених студија, обавио је обавезан лекарски стаж и положио стручни испит за доктора медицине у мају 2011. године. Докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија је уписао школске 2010/2011. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положио септембра 2012. године са оценом 10 (десет). Од новембра 2011. године до данас, ради као сарадник у настави на Катедри за хирургију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Фебруара 2014. године је изабран у звање истраживача сарадника за ужу научну област Хирургија. Од 01.08.2012. године ради као клинички лекар у Клиничком центру Крагујевац. У школској 2013/2014. години уз сагласност Министарства здравља Републике Србије и Факултета медицинских наука у Крагујевцу је уписао специјалистичке студије из области Опште хирургије. Дана 16.07.2018. је положио специјалистички испит из Опште хирургије са одличним успехом. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару. Учествоје у извођењу експеримената у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија у оквиру макро и јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Био је учесник два јуниор пројекта у оквиру макропројекта Факултета медицинских наука у Крагујевцу ЈП 13-11 „Анализа цитокиноског профила болесника са акутним панкреатитисом леченим у интензивној нези“ и ЈП 12-11 „Анализа цитокиноског профила политрауматизованих болесника лечених у интензивној нези“.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављени у часописима индексираним на *SCI* листи: 5 публикација категорије М20 (у 1 први аутор) и 6 публикација категорије М50 (у 1 први аутор). Кандидат је први аутор у једном раду објављен у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведеног под редним

бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Тема докторске дисертације под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса“, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Stojanovic B**, Jovanovic I, Stojanovic BS, Stojanovic MD, Gajovic N, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 attenuates acute pancreatitis in mice by affecting activation of innate inflammatory cells. *Eur J Immunol.* 2019;49(6):940-946. **M21**
2. Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, **Stojanovic B**, Strazic Geljic I, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML, Milovanovic M. Galectin-3 Deficiency Facilitates TNF- α -Dependent Hepatocyte Death and Liver Inflammation in MCMV Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:185. **M21**
3. Radosavljevic I, **Stojanovic B**, Spasic M, Jankovic S, Djordjevic N. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(5):975-981. **M21**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација кандидата др Бојана Стојановића садржи следећа поглавља: увод, циљ студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и референце. Написана је на 157 страна и садржи 7 слика, 25 фигура, 8 графикона и 2 схеме. Поглавље Референце садржи 372 цитираних библиографских јединица из научних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о етиологији и патогенези акутног панкреатитиса и галектину 3.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Главни циљ истраживања је проучавање улоге галектина 3 у патогенези акутног панкреатитиса у два експериментална модела болести.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и истоветни су са наведеним и одобреним приликом пријаве дисертације. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани. Показано је делеција гена за галектин 3 значајно смањује степен инфламације у панкреасу што је праћено дужим преживљавањем мишева са тешком формом акутног панкреатитиса који је индукован подвезивањем билио-панкреатичног дуктуса. Делеција гена за галектин 3 је праћена и мањим едемом, некрозом и инфилтрацијом у паренхиму панкреаса у два експериментална модела акутног панкреатитиса (модел болести узрокован подвезивањем билио-панкреатичног дуктуса и модел болести узрокован применом церулеина и LPS). Аблација гена за галектин 3 је праћена већом инфилтрацијом и распрострањенијим пољима хеморагије у плућима оболелих мишева након подвезивања билио-панкреатичног дуктуса.

У паренхиму панкреаса изолованог из галектин 3 дефицијентних мишева је било мање инфилтрата леукоцита након индукције акутног панкреатитиса подвезивањем билио-панкреатичног дуктуса. Показано је да су оболели галектин 3 дефицијентни мишеви имали значајно мању инфилтрацију про-инфламацијских N1 неутрофила, макрофага и дендритских ћелија са мањом продукцијом инфламацијских цитокина, TNF- α и IL-1 β . Један од значајних налаза је да делеција гена за галектин 3 је праћена повећаним бројем толерогених дендритских ћелија које продукују анти-инфламацијски цитокин, IL-10, и утичу на развој регулаторних Т лимфоцита са анти-инфламацијским фенотипом.

Документовано је да се галектин 3 ко-локализује са TLR-4 на површини инфилтришућих леукоцита и експресија TLR-4 на неутрофилима и макрофагима је значајно мања код галектин 3 дефицијентних мишева. Приказано је да примена инхибитора TLR-4 има сличан ефекат на преживљавање мишева као и делеција гена за галектин 3.

Показано је да инфилтрација других ћелија урођене имуности, NK и NKT ћелија које продукују IFN- γ је мања у панкреасу оболелих галектин 3 дефицијентних мишева. Индукција акутног панкреатитиса је праћена значајним инфлуксом T лимфоцита у панкреас и аблација гена за галектин 3 резултује мањим бројем T лимфоцита које продукују про-инфламацијски цитокин, IFN- γ . Уједно, проценат и број имуносупресивних T лимфоцита који продукују IL-10 је значајно већи код оболелих галектин 3 дефицијентних мишева. Показано је да је активација IL-23/IL-17 осовине мања код мишева са аблацијом гена за Gal-3 што доприноси мањем инфлуксу неутрофила у панкреас.

У поглављу „Дискусија” детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о утицају галектина-3 на патогенезу акутног панкреатитиса. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 372 библиографских јединица из научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Бојана Стојановића под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања може се закључити да делеција гена за галектин 3 продужава преживљавање мишева оболелих од тешке форме акутног панкреатитиса у моделу болести индукованог подвезивањем билио-панкреатичног дуктуса, а што је повезано са мањом инфламацијом панкреаса, као и мањим степеном системске инфламације и компликација. Делеција гена за галектин 3 смањује инфилтрацију панкреасног паренхима неутрофилима, макрофагима и T лимфоцита што указује на потенцијално важну про-инфламацијску улогу овог молекула у развоју акутног панкреатитиса. Смањена инфламација која настаје у одсуству галектин 3 је резултат изостанка интеракције овог лектина и TLR-4 на површини неутрофила и макрофага чиме се смањује развој про-инфламацијског фенотипа ових ћелија урођене имуности, што

омогућава повећану инфилтрацију толерогених дендритских ћелија, а потом и имуносупресивних регулаторних Т лимфоцита што доприноси смањењу инфламације. Уједно, делеција гена за галектин 3 је праћена смањеном активацијом IL-23/IL-17 осовине што доприноси смањеној инфилтрацији неутрофила у инфламрани панкреас.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге галектина 3 у патогенези акутног панкреатитиса код мишева након подвезивања билио-панкреатичног дуктуса или након апликације церулеина и LPS. Добијени резултати показују про-инфламацијску улогу галектина 3 у патогенези акутног панкреатитиса што може имати значај у креирању нових терапијских модалитета.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у једном оригиналном научном раду у међународном (M21) часопису. Резултати су такође представљени у форми оралног излагања на више значајних домаћих конференција из области имунологије.

ЗАКЉУЧАК

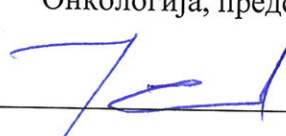
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Бојана Стојановића под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Бојана Стојановића, под менторством проф. др Миодрага Л. Лукића, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању утицаја галектина 3 у патогенези акутног панкреатитиса.

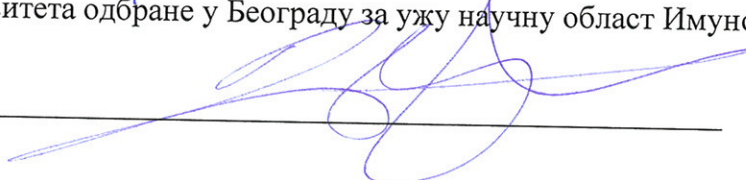
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Улога галектина 3 у експерименталном моделу акутног панкреатитиса ”, кандидата др Бојана Стојановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:


Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



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



Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



У Крагујевцу, 09.10.2019. године