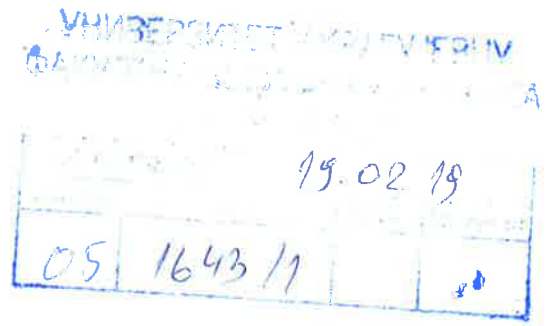


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 22.01.2019. године, одлуком бр. IV-03-15/52 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса” кандидата др Марине Милетић-Ковачевић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Доц. др Немања Јовичић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;
3. **Проф. др Владимир Трајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Марине Милетић-Ковачевић 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 Марине Милетић-Ковачевић под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса”, урађена под менторством проф. др Биљане Љујић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за научну област Генетика, представља оригиналну научну студију која се бави улогом и значајем галектина 3 у патогенези мишијег модела аутоимунског миокардитиса.

Миокардитис је инфламаторно обољење срчаног мишића, које се карактерише дегенерацијом и/или некрозом кардиомиоцита и присуством ћелијског инфилтрата у интерстицијуму миокарда. Клиничка презентација миокардитиса може значајно да варира од појаве аритмија, синкопа, дилатационе кардиомиопатије или изненадне смрти. Међу најчешће узроке миокардитиса убрајају се вирусне инфекције, али бројни докази указују да је обољење аутоимунске природе. Већина доказа да је миокардитис болест посредована аутоимунским механизмима је добијено проучавањем патогенезе ове болести на анималним моделима миокардитиса индукованих В3 коксаки вирусом или имунизацијом срчаним миозином. Експериментални аутоимунски миокардитис представља анимални модел имунски посредованог миокардитиса и дилатационе кардиомиопатије. У аутоимунском миокардитису доминантни аутоантиген је срчани миозин кога препознају аутореактивни CD4+ Т лимфоцити и анти-миозинска аутоантитела. Резултати истраживања показују да је експериментални аутоимунски миокардитис превасходно посредован CD4+Т лимфоцитима и то Th1, Th2 и Th17 лимфоцитима у зависности од фазе болести и хаплотипа мишева.

Галектин 3 припада фамилији β -галактозид-везујућих лектина и експримиран је на многим ћелијама имунског система и има важну улогу у регулацији инфламације. Новије студије указују на све значајнију улогу галектина 3 у различитим експерименталним моделима аутоимунских и инфламаторних болести. Галектин 3 може двојако регулисати имунски одговор, што зависи од више фактора, као што су специфични услови инфламације, врста ткива и ниво експресије овог молекула како у физиолошким тако и у патолошким стањима. Показано је да делеција гена за галектин 3 атенуира или погоршава

болест у зависности од природе патофизиолошког процеса и врсте ткива/органа. Резултати скорашњих студија указују на значајну улогу галектина 3 у патогенези вирусног миокардитиса и срчаном ремоделовању, међутим улога галектина 3 у аутоимунском миокардитису није истражена.

Из тих разлога у овој студији истраживали смо да ли одсуство гена за галектин 3 у C57BL/6 мишевима мења осетљивост овог соја мишева на индукцију болести и утиче на развој аутоимунског миокардитиса индукованог апликацијом МуНС- $\alpha_{334-352}$.

Резултати овог истраживања указују да одсуство галектин 3 у C57BL/6 мишевима укида резистенцију на индукцију болести и указује да галектин 3 има протективну улогу у раним инфламаторним фазама експерименталног аутоимунског миокардитиса. Такође, добијени резултати показују да одсуство галектина 3 промовише тип 2 инфламацију у срцу Gal-3КО мишева посредовану M2 макрофагама и Th2 ћелијама и повећава тежину експерименталног аутоимунског миокардитиса.

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: „*Experimental autoimmune myocarditis*”, „*Galectin 3*”, „*C57BL/6 mice*”, „*Fibrosis*”, „*T cells*”, „*M2 macrophages*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марине Милетић-Ковачевић под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Марина Милетић-Ковачевић је рођена 09.11.1984. године у Краљеву. Основну и средњу школу је завршила у Краљеву. Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу је уписала школске 2003/2004 године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирала у новембру 2009. године са просечном оценом 9,71. Након

дипломирања обавила је приправнички лекарски стаж и положила стручни испит за доктора медицине.

Током основних студија више пута је била награђивана као један од најбољих студената на години студија и као један од најбољих апсолвентата генерације. Као студент демонстратор помагала је у извођењу наставе на предмету Хистологија и ембриологија током школске 2005/2006 године. Учествовала је на више конгреса са националним и међународним значајем.

Школске 2009/2010 године је уписала Докторске академске студије на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу, а усмени докторски испит је положила у фебруару 2012. Године. У новембру 2016. године пријавила је докторску дисертацију под називом: „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса“.

Од школске 2010/2011 је ангажована у извођењу наставе на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу на предмету Хистологија и ембриологија као сарадник у настави, а од маја 2013. године је у звању асистента.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **Miletic-Kovacevic M**, Pejnovic N, Mitrovic S, Jovicic N, Petrovic I, Arsenijevic N, Lukic ML, Ljubic B. Galectin-3 deficiency enhances type 2 immune cell-mediated myocarditis in mice. *Immunol Res.* 2018; 66(4):491-502. **M23**
2. Tanaskovic-Stankovic S, Tanaskovic I, Jovicic N, **Miletic-Kovacevic M**, Kanjevac T, Milosavljevic Z. The mineral content of the hard dental tissue of mesiodens. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162(2):149-153. **M23**
3. Kovacevic V, Jovanovic N, **Miletic-Kovacevic M**, Nikolic R, Peulic M, Rotim K, Sajko T, Rasulic L. Standard discectomy versus microdiscectomy, differences in clinical outcome and disc reherniation rate. *Acta clinica Croatica* 2017; 56(3):391-398. **M23**

4. Peulic M, Kovacevic V, **Miletic-Kovacevic M**, Grujicic D. To wait for a spontaneous recovery of the third cranial nerve palsy occurring after the coiling of a PComA aneurysm or to implement surgical treatment? A case report. *Vojnosanitetski pregled* 2016. doi: 10.2298/VSP160317235P
5. Jeftic I*, **Miletic-Kovacevic M***, Jovicic N, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Galectin-3 deletion enhances visceral adipose tissue inflammation and dysregulates glucose metabolism in mice on a high-fat diet. *Serb J Exp Clin Res.* 2016; 17(3):231-239. **M51**
6. Jovicic N*, Jeftic I*, **Miletic-Kovacevic M**, Tanaskovic I, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. ST2 Deficiency Ameliorates High Fat Diet-Induced Liver Steatosis in BALB/c mice. *Serb J Exp Clin Res.* 2015; 16:9-20. **M51**
7. Petrovic M, **Miletic-Kovacevic M**, Jovanovic N, Nikolic R, Raicevic S, Kovacevic V. Tanycytic ependymoma of the filum terminale region; a case report. *Serb J Exp Clin Res.* 2017; 19:277-280. **M51**

2.4. Оцена 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 идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација кандидата др Марине Милетић-Ковачевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Скраћенице и Референце. Написана је на 137 страна и има 3 табеле, 2 графикана, 6 слика и 8 фигура. Поглавље Референце садржи 328 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о етиологији, класификацији и имунопатогенези миокардитиса, експерименталним моделима аутоимунског миокардитиса, галектину 3 и улози галектина 3 у имунском систему, развоју миокардитиса и срчане фиброзе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита улогу галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса индукованог

апликацијом МуНС $\alpha_{334-352}$ пептида у C57BL/6 мишеве мушког пола (енг. *wild type*, WT) и мишеве истог пола и соја са делецијом гена за галектин 3 (енг. *knock-out Gal-3KO*).

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 фигурама (укупно 8), сликама (укупно 6) и графиконима (укупно 2). Показано је да:

1. Одсуство галектина 3 чини C57BL/6 мишеве осетљивијим на индукцију ЕАМ након имунизације пептидом мозина МуНС $\alpha_{334-352}$, па они развијају већу хипертрофију миокарда и имају већи патохистолошки скор.
2. Повећање параметара оштећења срца регистровано у Gal-3KO мишева, последица је повећане тип 2 инфламације у срцу Gal-3KO мишева посредоване М2 макрофагама и Th2 ћелијама.
3. Повећање системских вредности Th2 цитокина регистровано у Gal-3KO мишева, последица је повећане заступљености антиинфламацијских (М2) макрофага и регулаторних дендритских ћелија у срцу и слезини Gal-3KO мишева.
4. Одсуство Gal-3 узрок је веће дифузне инфилтрације IgG позитивних ћелија и веће количине IgG депозита у инфламираном срцу.
5. Делеција гена за Gal-3 смањује депоновање колагена у срцима оболелих Gal-3KO мишева.

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 експерименталног аутоимунског миокардитиса. 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 328 библиографских јединица из научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Марине Милетић-Ковачевић под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса”, 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 повећава оштећење ткива у анималном моделу аутоимунског миокардитиса индукованог апликацијом МуНС $\alpha_{334-352}$ пептида и укида резистенцију C57BL/6 мишева на индукцију болести. Галектин 3 дефицијентни мишеви развијају већу хипертрофију миокарда и имају већи патохистолошки скор. Повећање параметара оштећења срца регистровано у галектин 3 дефицијентним мишевима последица је повећане тип 2 инфламације у срцу. Недостатак галектина 3 повећава присуство алтернативно активисаних (M2) макрофага, регулаторних дендритских ћелија, али и Th1 ћелија у срцу оболелих мишева. Делеција гена за галектин 3 повећава број антифибротских ћелија које продукују IL-10 што се манифестује значајно слабијим депоновањем колагена у срцу оболелих мишева. Одсуство галектина 3 узрок је веће дифузне инфилтрације IgG позитивних ћелија и веће количине IgG депозита у инфламираном срцу.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге галектина 3 у патогенези аутоимунског миокардитиса. Добијени резултати показују протективну улогу галектина 3 у раним инфламаторним фазама експерименталног аутоимунског миокардитиса, што може имати значај у креирању нових терапијских приступа.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираном на SCI листи (категорија M20).

1. **Miletic-Kovacevic M**, Pejnovic N, Mitrovic S, Jovicic N, Petrovic I, Arsenijevic N, Lukic ML, Lujic B. Galectin-3 deficiency enhances type 2 immune cell-mediated myocarditis in mice. *Immunol Res.* 2018; 66(4):491-502. doi: 10.1007/s12026-018-9013-8. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марине Милетић-Ковачевић под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса” 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 Марине Милетић-Ковачевић, под менторством проф. др Биљане Љујић, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању утицаја и улоге галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Улога галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса”, кандидата др Марине Милетић-Ковачевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

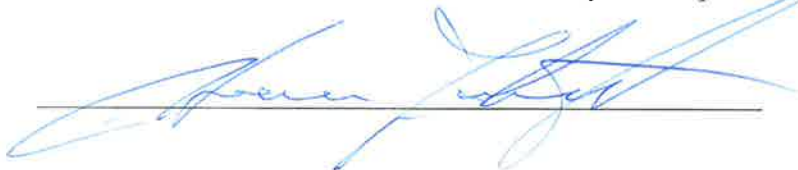
Проф. др Миодраг Лукић, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник



Проф. др Владимир Трајковић, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан



Доц. др Немања Јовичић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан



У Крагујевцу, 28.01.2019. године