

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО	05. 06. 2020
Органи:	
05	4448-1

**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 11.03.2020. године, одлуком бр. IV-03-209/23 формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом “Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону“, кандидата др Александра Ацовића, у следећем саставу:

1. **проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, председник
2. **доц. др Јелена Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан
3. **НС Бојана Симовић-Марковић**, научни сарадник Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Александра Ацовића 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 Александра Ацовића под називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, урађена је под менторством проф. др Владислава Воларевића, ванредног професора Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и доц. др Владимира Ристића, доцента Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Ортопедија вилица, представља оригиналну научну студију која се бави улогом и значајем индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса како у експерименталном моделу тако и у људи.

Улцерозни колитис је инфламацијска болест црева која се карактерише фазама егзацербације и ремисије. Због сличности у погледу молекулских механизма одговорних за настанак и прогресију, мишији колитис индукован декстран натријум сулфатом (DSS-колитис) је један од најчешће коришћених експерименталних модела за испитивање улцерозног колитиса. Аналогно улцерозном колитису људи, имунске ћелије (макрофаги, дендритске ћелије, неутрофили, Т лимфоцити) имају најважнију улогу у патогенези DSS-колитиса. Регулаторни Т лимфоцити, продукцијом имуносупресивних цитокина, супримирају инфламацију и подстичу регенерацију оштећене слузнице црева. Постоји драматична разлика у току DSS-колитиса код мишева различитих сојева. Тако, BALBc мишеви развијају лакши облик болести са спонтаном регенерацијом слузокоже црева док C57BL/6 мишеви развијају тежу форму болести која прогредира у хроничитет. У *lamina propria*-ји црева се триптофан метаболише кинуренинским путем, активношћу ензима индоламин 2,3 диоксигеназе (IDO). Највећа активност IDO-а је забележена у дендритским и мезенхимским матичним ћелијама (MSCs) које се због својих имуномодулацијских карактеристика примењују у терапији инфламацијских болести, укључујући и улцерозни колитис.

Резултати овог истраживања су показали да дендритске ћелије BALBc мишева поседују знатно већи капацитет продукције IDO-а наспрам дендритских ћелија C57BL/6 животиња, што следствено индукује експанзију Т регулаторних лимфоцита које супримирају инфламацију и подстичу регенерацију слузнице црева.

Степен оштећења слузнице црева, па тако и развој болести, се најпоузданије утврђују колоноскопијом, али се ова инвазивна дијагностичка метода не може често изводити. Одређивање фекалног калпротектина представља најчешће коришћени алтернативни дијагностички параметар за праћење тока болести и успешности терапије. Ипак, недостатак валидираног *cut-off*-а и недовољна специфичност овог теста, указује на потребу за увођење нових неинвазивних дијагностичких метода којим се може процењивати успешност терапије и степен регенерације оболеле слузнице. Резултати ове студије указују да се праћењем концентрације кинуренина у гингивалној течности, серуму и фецесу може пратити прогресија и успешност терапије улцерозног колитиса.

MSCs су један од најзначајних извора IDO-а па је у овој студији испитивана и улога IDO/кинуренинског пута у имуномодулацији DSS-колитиса мезенхимским матичним ћелијама. Концентрација инфламацијских цитокина, посебно IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , утичу на промену фенотипа и ефекторских функција MSCs. MSCs су након апликације у мишкове соја C57BL/6 узроковале значајан пораст концентрације кинуренина у серуму што је резултирало експанзијом Т регулаторних лимфоцита у цревима, смањењем инфламације и ублажавањем симптома колитиса. Са друге стране, након апликације у DSS-ом третиране BALBc мишкове, MSCs нису покренуле IDO/кинуренин-зависну експанзију Т регулаторних лимфоцита у цревима већ су индуковале експанзију инфламацијских ћелија у цревима што је довело до значајног погоршања колитиса.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*” и „*KoBSON*”, уз коришћење одговорајућих кључних речи: „*indoleamine 2,3-dioxygenase*”, „*kynurenine*”, „*dextran sodium sulphate-induced colitis*”, „*C57BL/6 mice*”, „*BALB/c mice*”, „*mesenchymal stem cells*”, „*ulcerative colitis*” нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Александра

Ацовића под називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, представља резултат оригиналног научног рада.

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

#### **А. Лични подаци**

Др Александар Ацовић рођен је 26.09.1990. године у Крушевцу. Основну и средњу школу завршио је у Крагујевцу. Интегрисане академске студије стоматологије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу завршавао је 2016. године и стекао звање доктора стоматологије. Након завршених студија обавио је обавезни стаж у Заводу за стоматологију, Факултета медицинских наука у трајању од шест месеци. Докторске академске студије уписао је 2016. године, изборно подручје Имунологија, инфекција, инфламација на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Од 2016. године у оквиру академског кружења обавља послове фацилитатора, сарадника у настави, а касније и истраживача приправника за ужу научну област Ортопедија вилица.

Кандидат је аутор више научних радова објављених у часописима индексираних на *SCI* листи: 4 публикација категорије M20 (у 2 први аутор) и 2 публикације категорије M50. Кандидат је први аутор у два рада објављених у часописима индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 и 2 су саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Тема докторске дисертације под називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, прихваћена је 2019. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Acovic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, et al.** Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2018;11:175628481879355. **M21**

2. **Acovic A**, Gazdic M, Jovicic N, Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic N, et al. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in pathology of the gastrointestinal tract. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818815334. **M21**

3. Gazdic M, Markovic BS, Arsenijevic A, Jovicic N, **Acovic A**, Harrell CR, et al. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2018;24(5):687–702. **M21**

4. Stefanovic V, Taso E, Kanjevac T, Abazovic D, Rakic M, Petkovic-Curcin A, **Acovic A**, Vojvodic D. Dental caries and restorative biomaterials affect IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in the gingival crevicular fluid. *Vojnosanit Pregl*. 2019;(00):38–38. **M23**

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

Спроведено истраживање усклађено је 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 Александра Ацовића садржи следећа поглавља: увод, циљ истраживања, пацијенти, материјал и методе, резултати, дискусија, закључак и референце. Написана је на 134 страна и садржи 10 слика, 54 графикана и 7 табела. Поглавље референце садржи 225 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 индоламин 2,3 деоксигенази и о етиологији и патогенези улцерозног колитиса.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са наведеним и одобреним приликом пријаве докторске дисертације. Главни циљ истраживања је да се испита улога IDO/кинуренинског пута у улцерозном колитису у људи и експерименталним животињама и могућност праћења тока и успешности терапије мерењем концентрација кинуренина.

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 да дендритске ћелије BALBc мишева имају знатно већи капацитет продукције IDO-а наспрам животиња соја C57BL/6, чиме се подстиче експанзија Т регулаторних лимфоцита што води ка регенерацији слузнице црева у моделу колитиса индукованим DSS-ом.

Такође је показано да су серумске концентрације кинуренина мерене у серуму и фецесу оболелих од улцерозног колитиса значајно мање код оболелих од хроничне форме болести наспрам пацијената у ремисији.

Упоредивањем концентрација кинуренина и проинфламацијских цитокина у сулкусној течности пацијената оболелих од улцерозног колитиса и здравих испитаника, добијени резултати показују да су концентрације кинуренина статистички значајно веће код здравих испитаника док су концентрације проинфламацијских цитокина знатно веће код оболелих пацијената.

Показано је да након апликације MSCs у оболеле мишеве соја C57BL/6 третиране DSS-ом, долази до експанзије Т регулаторних лимфоцита IDO зависним путем чиме се подстиче регенерација слузнице црева. Након апликације MSCs у оболеле мишеве соја BALBc третиране DSS-ом експанзија Т лимфоцита изостаје док пролиферишу проинфламацијске ћелије што доводи до погоршања колитиса.

У поглављу „Дискусија”, детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о утицају индоламин 2,3 деоксигеназе у улцерозном колитису. 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 225 библиографских јединица из научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Александра Ацовића под називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, 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 дендритске ћелије активношћуIDO/кинуренинског пута индукују експанзију Т регулаторних лимфоцита и на тај начин супримирају инфламацију и подстичу регенерацију слузнице црева у мишева оболелих од колитиса инукованим DSS-ом.

Мерењем концентрације кинуренина у серумима и фецесу оболелих од улцерозног колитиса, може се пратити ток болести и успешност терапије.

Апликација мезенхимских матичних ћелија у мишеве соја C57BL/6 третираних DSS-ом доводи до ублажања симптома DSS колитиса индукцијом Т регулаторних лимфоцитаIDO/кинуренинским путем, док апликација мезенхимских матичних ћелија у DSS-ом третиране животиње соја BALBc доводи до погоршања колитиса експанзијом проинфламацијских ћелија.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати овог истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге индоламин 2,3 деоксигеназе у патогенези улцерозног колитиса. Добијени резултати показују да дендритске ћелије продукцијом индоламин 2,3 деоксигеназе индукују пролиферацију Т регулаторних лимфоцита и на тај начин инхибирају инфламацију и поспешују регенерацију оштећење слузнице код C57BL/6 и BALBc мишева третираних DSS-ом. Сличан молекулски механизам користе и мезенхимске матичне ћелије за супресију DSS-колитиса C57BL/6 мишева. Концентрација кинуренина, као продукта индоламин 2,3 деоксигеназе, измереног у сулкусној течности, серуму и фецесу пацијената може служити као додатни дијагностички параметар за праћење успешности терапије у људи.

Добијени резултати могу имати значај у креирању нових приступа у дијагностици и терапији улцерозног колитиса.

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

Резултати ове докторске дисертације објављени су у два научна рада публикована у међународним часописима М21 категорије и то у једном оригиналном и у једном прегледном научном раду. Резултати су такође представљени у форми оралног излагања на више значајних домаћих и међународних конференција из области имунологије.



## ЗАКЉУЧАК

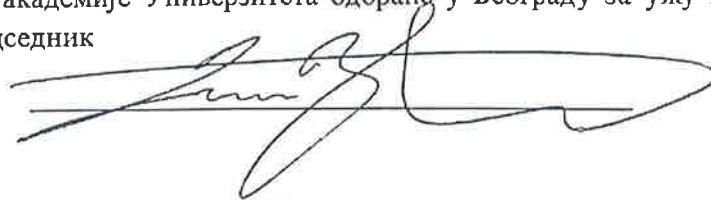
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Александра Ацовића под називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Александра Ацовића под менторством проф. др Владислава Воларевића и доц. др Владимира Ристића, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању индоламин 2,3 деоксигеназе у патогенези улцерозног колитиса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација по називом „Улога индоламин 2,3 деоксигеназе у имуномодулацији улцерозног колитиса: параметри инфламације у усној дупљи и колону”, кандидата др Александра Ацовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



доц. др Јелена Миловановић, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан

Миловановић Јелена

НС Бојана Симовић-Марковић, научни сарадник Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Бојана Симовић Марковић