

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 16.10.2020. године, на основу молбе ментора, Иване Стојановић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, и Биљане Божић Недељковић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Ивана В. Копривице, истраживач сарадник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, под насловом: „**Ефекат примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева**“, у саставу:

1. др Наташа Илић, виши научни сарадник, Институт за примену нуклеарне енергије, Универзитет у Београду
2. др Небојша Јаснић, ванредни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду
3. др Тамара Саксида, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација Ивана В. Копривице под насловом „**Ефекат примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева**” обухвата 114 страница текста и 37 слика. Текст се састоји од 7 поглавља и то: Увод (18 страна), Циљеви рада (2 стране), Материјал и методе (16 страна), Резултати (39 страна), Дискусија (14 страна), Закључци (2 стране) и Литература (23 страна).

Предмет докторске дисертације је испитивање ефекта примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код експерименталних мишева C57BL/6 соја и утврђивање механизма деловања етил-пирувата.

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је у Одељењу за имунологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду, а процедуре које су укључивале рад са животињама су одобрене од стране Етичког комитета истог института (решење бр. 01-11/17-01-2475).

Резултати истраживања које је кандидат Иван В. Копривица приказао у овој дисертацији пружају нова сазнања о потенцијалу етил-пирувата, стабилног деривата пирувата, у

превенцији аутоимунског дијабетеса. С обзиром на то да је дијабетес типа 1 хронична болест која се најчешће јавља код деце и за коју за сада не постоји одговарајући лек, научно и социолошки је оправдана потрага за новим терапијским модалитетима. Такође, превентивна терапија дијабетеса типа 1 је потпуно оправдана јер је дијабетес и генетски условљена болест, те превентивну терапију могу примати најближи рођаци оболеле особе чији је ризик за оболевање велики. Резултати ове тезе указали су да је етил-пируват ефикасно спречио развој дијабетеса типа 1 и да је његов механизам деловања превасходно усмерен на стимулацију регулаторне гране имунског одговора. Наиме, етил-пируват је увећао удео толерогених дендритских ћелија у панкреасним острвцима, као и удео регулаторних Т (Трег) ћелија и локално у панкреасу и системски. Ефекат на Трег ћелије је такође подразумевао њихову увећану пролиферацију, диференцијацију, миграцију и супресивну активност. Добијени резултати ефекта етил-пирувата у патолошким условима (током развоја дијабетеса типа 1) подударали су се са увећањем удела Трег ћелија након третмана здравих мишева било оралним било интраперитонеалним путем. Такође, *in vitro* примена етил-пирувата на ћелије које су усмерене ка Трег фенотипу је указала да етил-пируват има способност увећања пролиферације Трег ћелија и то стимулацијом гликолизе (преко увећања експресије гликолитичких ензима).

АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Увод докторске дисертације има три дела у којима је дат приказ савремених знања о патогенези дијабетеса типа 1 и својствима етил-пирувата. У првом делу истакнута је озбиљност и хроничитет дијабетеса типа 1 са подацима о инциденци ове болести преузете од Интернационалне Федерације за Дијабетес. Такође је детаљно описана етиологија и патогенеза дијабетеса типа 1. Посебно су истакнути сви чиниоци који доприносе развоју ове болести (како генски тако и средински). Такође, детаљније су описане и ћелије урођене и стечене имуности које учествују у индукцији апоптозе β ћелија панкреаса и њихови медијатори као што су цитокини IFN- γ , IL-17, TNF, IL-1 β . Даље, наведени су сви животињски модели ове болести са њиховим предностима и манама, и детаљно је описан модел дијабетеса типа 1 где се болест индукује хемијским путем (вишеструким малим дозама стрептозотоцина), а који је коришћен у овој докторској дисертацији. У другом делу приказани су потенцијални терапијски приступи за лечење дијабетеса типа 1. С обзиром на то да регистрован лек за дијабетес типа 1 не постоји, у уводу се даље прешло на трећи део који је објаснио својства етил-пирувата и његов потенцијал као антиинфламацијског једињења у терапији инфламацијских болести. Такође је поменуто његово дејство у спречавању компликација везаних за патогенезу дијабетеса типа 1 као што су оштећење мрежњаче ока, јетре и бубрега у животињским моделима.

У оквиру поглавља **Циљеви истраживања** кандидат полази од тога да је: (а) дијабетес типа 1 хронична инфламацијска болест и (б) да је етил-пируват до сада показао антиинфламацијско деловање у различитим животињским моделима инфламацијских болести. У складу са овим разматрањима, кандидат јасно износи да хипотеза истраживања гласи да профилактичка примена етил-пирувата доводи до супримирања патогеног имунског одговора током дијабетеса типа 1 и тиме спречава уништавање β ћелија панкреаса и развој болести. Како би се ова хипотеза тестирала, постављена су 4 специфична циља истраживања. Први специфични циљ подразумева испитивање *in vivo* профилактичког третмана етил-пируватом на развој дијабетеса типа 1 изазваног вишеструким малим дозама стрептозотоцина на мишевима соја C57BL/6. У ово испитивање спадају праћење клиничког тока дијабетеса типа 1; одређивање морфологије панкреасних острваца и функције β ћелија; утврђивање заступљености различитих

популација антиген-презентујућих ћелија и њихових функционалних карактеристика у слезини, панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреаса; одређивање заступљености помоћничких CD4⁺ Т лимфоцита типа 1, 2 и 17 (Th1, Th2 и Th17) и Трег ћелија, цитотоксичних CD8⁺ Т лимфоцита и Б лимфоцита у слезини, панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреаса; карактеризација фенотипа Трег ћелија и њихових супресивних функција у панкреасним лимфним чворовима, инфилтратима панкреаса и пулованим лимфним ткивима; испитивање диференцијације и пролиферације Трег ћелија у панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреаса; одређивање миграторне способности Трег ћелија у панкреасним лимфним чворовима, инфилтратима панкреаса и пулованим лимфним ткивима; утврђивање активације Трег ћелија и њихове способности супресије Th1 и Th17 имунског одговора у панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреаса. Реализација другог специфичног циља подразумева *in vitro* испитивање дејства етил-пирувата на диференцијацију наивних CD4⁺ Т лимфоцита изолованих из слезине здравих мишева соја C57BL/6. У ово испитивање спадају процењивање диференцијације Th1 и Th17 подтипова CD4⁺ Т лимфоцита, као и процењивањем диференцијације и пролиферације Трег ћелија. Као трећи специфични циљ постављено је испитивање *in vivo* третмана етил-пируватом на број Трег ћелија у перитонеуму и цревима код здравих мишева соја C57BL/6. У ово испитивање спадају одређивање заступљености и броја Трег ћелија у перитонеуму и цревима, као и процена пролиферације Трег ћелија у перитонеуму. Четврти специфични циљ подразумева испитивање *in vitro* дејства етил-пирувата на фенотип и метаболички статус Трег ћелија диференцираних из наивних CD4⁺ Т лимфоцита изолованих из слезине здравих мишева соја C57BL/6. У ово испитивање спадају утврђивање експресије маркера асоцираних са супресивном активношћу Трег ћелија; одређивање продукције антиинфламацијских цитокина; мерење *in vitro* способности супресије Трег ћелија; процена продукције АТП у Трег ћелијама; мерење заступљености различитих метаболичких путева Трег ћелија.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** описане су методе имунологије, ендокринологије и молекуларне биологије које су коришћене у реализацији постављених циљева. Прво су наведени реагенси, раствори и медијуми коришћени током израде експеримената, а онда је описан начин изазивања дијабетеса типа 1 вишеструким малим дозама стрептозотоцина које покрећу аутоимунски одговор на антигене β ћелија панкреаса, начин деструкције β ћелија који доводи до хроничног недостатка инсулина који води хипергликемији. Мишеви соја C57BL/6 су подељени у две групе (од 7-10 мишева по групи). Прва група је третирана вишеструким малим дозама стрептозотоцина и етил-пируватом раствореним у Хартмановом раствору. Друга, контролна група је третирана вишеструким малим дозама стрептозотоцина и Хартмановим раствором. Даље је описано изоловање ћелија слезине, панкреасних лимфних чворова, Пејерових плоча, моноклеарних инфилтрата панкреаса, перитонеалног испирка и ламине проприје танког црева, као и панкреасних острваца. Такође, описани су пречишћавање наивних CD4⁺ Т ћелија магнетном сепарацијом и њихова *in vitro* диференцијација ка различитим подтиповима Т лимфоцита. Одређивање броја ћелија у узорцима је вршено методом бојења трипан плавим. Заступљеност, тип и функционално стање ћелија имунског система мерени су методом проточне цитофлуориметрије. За мерење продукције АТП молекула у ћелији је коришћен комплет за тест биолуминисценције АТП. Ради анализирања функционалних карактеристика Трег ћелија, вршени су *in vitro* тест супресије пролиферације Т лимфоцита, као и *in vitro* тест миграције Трег ћелија ка изолованим панкреасним острвцима или ка градијенту концентрације хемокина. Описана је и имуноблот метода за одређивање количине протеина. У циљу одређивања експресије различитих гена детаљно је описана метода квантитативне реакције ланчаног умножавања у реалном времену (RT-qPCR, енгл. real-time quantitative polymerase chain reaction).

Функција ћелија имунског система одређивана је мерењем секреције цитокина методом ЕЛИСА. У циљу утврђивања присуства инсулина и ХМГБ1 у панкреасним острвцима коришћена је техника калупљења ткива у парафину и детекција ових молекула имунохистохемијском методом на парафинским пресецима панкреаса. Бојењем парафинских пресека хематоксилином испитиван је степен инфламације панкреасних острваца на хистолошким пресецима панкреаса.

У поглављу **Резултати**, кандидат је јасно и прегледно приказао резултате спроведених истраживања. Руководећи се постављеним циљевима резултати су подељени у пет целина, у којима су на прегледан начин и графички документовано изнети добијени експериментални подаци.

У првом делу приказани су резултати добијени испитивањем профилактичке примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 индукованог вишеструким малим дозама стрептозотоцина код мишева соја C57BL/6. Показано је да етил-пируват смањује инциденцу болести (мањи број животиња који је развио хипергликемију) што је било у складу са повољнијом хистолошком сликом панкреаса, тј. ћелије имунског система су инфилтрирале у мањи број острваца (инсулитис) у односу на контролну групу животиња. Присуство кетона у крви (као последица хипергликемије) је такође било значајно мање код мишева третираних етил-пируватом. Као последица дејства етил-пирувата, експресија инсулина у панкреасним острвцима је била ближа нивоу физиолошких вредности. Ови резултати су значајни јер показују да је етил-пируват успео да одржи бројност и функцију β ћелија на физиолошком нивоу спречавањем инфилтрације ћелија имунског система. У овом делу истраживања испитано је и присуство ХМГБ1, алармина који је евидентно био повећан у панкреасним острвцима дијабетичних животиња у односу на здраве мишеве, док је етил-пируват значајно инхибирао његову производњу. Овај резултат би могао указати на један од механизма дејства етил-пирувата.

У другој целини резултата испитани су ћелијски и молекулски механизми који стоје у основи дејства етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1. Што се тиче ћелија урођене имуности, показано је да етил-пируват није деловао на заступљеност М1 и М2 макрофага у слезини и моноклеарним инфилтратима панкреаса. Са друге стране, етил-пируват је снизио удео укупних и толерогених дендритских ћелија у панкреасним лимфним чворовима, а увећао њихов удео у инфилтратима панкреаса. Етил-пируват је деловао на функцију антиген-презентујућих ћелија тако што је повећао удео оних који производе антиинфламацијски IL-10, али није деловао на њихову костимулаторну активност, нити на производњу реактивних врста кисеоника и азота. Кандидат показује да етил-пируват остварује ефекат и на адаптивни умунски одговор увећањем регулаторне гране, тј. удела Трег ћелија у слезини, панкреасним лимфним чворовима и моноклеарним инфилтратима панкреаса. Заступљеност свих осталих ћелијских популација - цитотоксичних CD8⁺ Т лимфоцита, Б ћелија, регулаторних Б ћелија, Th1, Th2, Th17 помоћничких CD4⁺ Т лимфоцита - је остала непромењена након третмана етил-пируватом. Једини ефекат на проинфламацијске ћелије етил-пируват је остварио на ћелије које нису испољавале CD4 а које су производиле IFN- γ . Детаљнија анализа Трег ћелија је довела до сазнања да етил-пируват стимулише њихова дејства супресије тако што увећава експресију CTLA-4, IL-10 и TGF- β . Увећана супресивна својства Трег ћелија из мишева третираних етил-пируватом су потврђена и *ex vivo* у тесту евалуације супресивне активности ћелија. Наиме, ове Трег ћелије су значајно више инхибирале пролиферацију наивних Т лимфоцита у односу на Трег ћелије изоловане из дијабетичних мишева. Кандидат је уочио и увећану пролиферацију Трег ћелија у панкреасу која је потпомогнута увећаном производњом TGF- β из осталих ћелија. Поред повећане пролиферације, етил-пируват је омогућио и већу миграцију Трег ћелија у панкреас која је обезбеђена увећаном експресијом LFA-1 интегрин, L-селектина и рецептора за хемокине CXCR3. Такође, Трег

ћелије које су инфилтрирале панкреас су се ту више задржавале услед повећане експресије CD103. Већа миграторна способност Трег ћелија након третмана етил-пируватом је потврђена и у тесту хемотаксије *in vitro*. Супресивна активност Трег ћелија изолованих из мишева третираних етил-пируватом је усмерена преваходно ка Th1 ћелијама које производе IFN- γ , а не на оне које производе IL-17 јер су Трег ћелије повишено експримирале T-bet, транскрипциони фактор неопходан за диференцијацију Th1 ћелија.

У трећем делу резултата кандидат прелази на *in vitro* систем и ту показује да етил-пируват увећава удео Трег ћелија у култури наивних CD4⁺ Т ћелија које су стимулисане у правцу диференцијације Трег фенотипа, док ефекат на диференцијацију Th1 и Th17 ћелија изостаје. Овај ефекат етил-пируват остварује путем стимулације пролиферације диференцираних Трег ћелија.

У четвртој целини кандидат потврђује да етил-пируват свој утицај остварује *in vivo* и у хомеостатским условима код здравих мишева, било у цревима након оралне примене етил-пирувата или у перитонеуму након интраперитонеалне примене.

У петој целини поново се *in vitro* потврђује стимулаторни утицај етил-пирувата на супресивну активност Трег ћелија која је претходно показана *in vivo* у моделу дијабетеса типа 1. Кандидат даје објашњење основе ефекта етил-пирувата на пролиферацију Трег ћелија који лежи у потенцијацији процеса гликолизе за који се зна да је неопходан за брзо обезбеђивање енергије. Увећање гликолизе је потврђено већом производњом аденозин три фосфата (АТФ) и експресијом хексокиназе 2 и глицералдехид-3-фосфат дехидрогеназе и хипоксија индуцибилним фактором 1. Даље, инхибиција гликолизе је довела до смањења удела Трег ћелија након примене етил-пирувата. Испитивани су и други метаболички процеси који доводе до производње енергије, као што су Кребсов циклус, оксидативна фосфорилација и β -оксидација масних киселина. Експресија ензима (пируват дехидрогеназа и киназа пируват дехидрогеназе 4) који регулишу Кребсов циклус није промењена након дејства етил-пирувата. Иако је садржај реактивних врста кисеоника повећан у Трег ћелијама након примене етил-пирувата, процес оксидативне фосфорилације није увећан. С друге стране, експресија карнитин палмитоил трансферазе 1 је била смањена након третмана етил-пируватом. mTOR сигнални пут чија инхибиција погодује диференцијацији Трег ћелија није имао значај у уоченом ефекту етил-пирувата на пролиферацију Трег ћелија.

У поглављу **Дискусија** кандидат објашњава значај добијених резултата о ефектима етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 и у складу са већ објављеном литературом дискутује о потенцијалу коришћена етил-пирувата у терапији аутоимунског дијабетеса код људи. У почетном делу дискусије кандидат објашњава разлог одабира модела дијабетеса који је коришћен у овој докторској дисертацији. Након тога коментарише параметре који су указивали на успех третмана етил-пируватом у спречавању развоја болести. Опсежно се дискутује о ефекту етил-пирувата на уочену инхибицију ХМГБ1 у панкреасним острвцима код третираних мишева и значај овог налаза у контексту инфламације у панкреасу и апоптозе β ћелија.

У даљој дискусији, кандидат се осврће на механизме дејства етил-пирувата који су блокирали развој дијабетеса типа 1 *in vivo*. Сматра да етил-пируват може остварити своје дејство на два начина: сем кроз инхибицију ХМГБ1 и последично смањење инфилтрације имунских ћелија у панкреас, етил-пируват постиже инхибицију инфламацијског одговора кроз стимулисање толеранције, путем индуковања толерогених дендритских ћелија и Трег ћелија. Најважнији део дискусије посвећен је разматрању дејства етил-пирувата на Трег ћелије како на периферији имунског система (у слезини), тако и на месту одигравања патолошког процеса (у панкреасним лимфним чворовима и инфилтратима панкреасних острваца). У складу са литературним подацима, кандидат је детаљно дискутовао значај

промена у фенотипу, заступљености и активности Трег ћелија узрокованих третманом етил-пируватом које су омогућиле успешнију борбу против аутоимунског одговора. Кандидат такође упоређује ефекат етил-пирувата на заступљеност Трег ћелија код здравих мишева и мишева оболелих од дијабетеса типа 1.

Додатно, кандидат пореди ефекат етил-пирувата на супресивну функцију Трег ћелија и њихову заступљеност *in vivo* и *in vitro* и дискутује о сличностима и разликама у његовом дејству.

У даљој дискусији се разматрају подаци пореклом из доступне литературе у вези са ћелијским метаболизмом активираних Т лимфоцита и Трег ћелија, и упоређују се са резултатима које је *in vitro* утврдио кандидат. Такође се образлажу начини на који су промовисање гликолитичког пута и последично повећане продукције АТР, као и инхибирање β -оксидације масних киселина допринели повећаној пролиферацији Трег ћелија.

У поглављу **Литература** са 252 библиографске јединице релевантним по избору и броју, уз навођење најскоријих литературних података, види се озбиљан и студиозан приступ проблематици од стране кандидата.

БИБЛИОГРАФИЈА

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Koprivica I**, Gajić D, Pejnović N, Paunović V, Saksida T, Stojanović I. Ethyl Pyruvate Promotes Proliferation of Regulatory T Cells by Increasing Glycolysis. *Molecules*. 2020 Sep 9;25(18):E4112. **M22** категорија, <https://doi.org/10.3390/molecules25184112>
2. **Koprivica I**, Vujičić M, Gajić D, Saksida T, Stojanović I. Ethyl Pyruvate Stimulates Regulatory T Cells and Ameliorates Type 1 Diabetes Development in Mice. *Front Immunol*. 2019 Jan 10;9:3130. **M21** категорија, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03130>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Koprivica I**, Vujičić M, Saksida T, Gajić D, Stojanović I. Ethyl pyruvate treatment enhances regulatory T cell proliferation and function in type 1 diabetes. 5th European Congress of Immunology, 2018, Amsterdam, Netherlands, Online abstract book. **M34** категорија

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Koprivica I**, Vujičić M, Saksida T, Gajić D, Stojanović I. Efekat primene etil piruvata na regulatorne T ćelije prilikom razvoja dijabetesa tip 1. Svetski dan imunologije, 2018, Beograd, Srbija, Zbornik sažetaka. **M64** категорија

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Ивана В. Копривице, Б3020/2016**, подвргнута је софтверској провери оригиналности 04.11.2020. године. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили дана 04.11.2020. године.

Резултати електронске провере оригиналности ове докторске дисертације показују да индекс подударности износи 10%. Индекс подударности од 4% (1361 реч) односи се на назив модела болести (уобичајена синтагма) на којој је дисертација рађена, као и на звања, називе институција, неке скраћенице, делове подналова, концентрације и мерне јединице, називе реагенаса и имена аутора који су цитирани. Даље се могу уочити два индекса подударности од по 2%, а сви остали индекси подударности износе мање од 1% и односе се на лична имена, опште појмове и нашироко коришћене синтагме, називе ћелијских линија, концентрације и мерне јединице, називе реагенаса, скраћенице, коришћење стандардних израза из области истраживања, као и коришћења кратких фраза уобичајених у датој области. Наведена преклапања краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину.

С обзиром на наведено, а у складу са чланом 9 Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Ивана В. Копривице**, под насловом „**Ефекат примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева**”, те се прописани поступак припреме за његову одбрану може наставити.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Анализа докторске дисертације кандидата **Ивана В. Копривице** под насловом „**Ефекат примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева**” показује да је он у својој докторској тези успешно реализовао постављене циљеве истраживања кроз свеобухватан и одлично конципиран експериментални рад. Докторска дисертација представља оригиналан научни рад у области имунологије који истражује могућност профилактичке модулације патогенезе дијабетеса типа 1. Ова болест комплексне етиологије која погађа превасходно децу настаје услед аутоимунске деструкције β ћелија панкреаса и самим тим недостатка инсулина. Одликује се хроничном инфламацијом у панкреасу. С обзиром на то да лек за дијабетес типа 1 не постоји, предмет ове докторске дисертације је од изузетног значаја за напредак науке у правцу проналажења потенцијалних терапијских приступа. Детаљно изучавање механизма дејства етил-пирувата довело је до сазнања да етил-пируват превасходно делује стимулаторно на регулаторну грану имунског одговора и на тај начин спречава уништавање β ћелија панкреаса посредовану проинфламацијским цитокинима. Ови резултати омогућавају потенцијалну примену етил-пирувата у лечењу дијабетеса типа 1 у људи.

Самосталност у планирању и експерименталној реализацији истраживања, као и у тумачењу и критичком разматрању резултата које је кандидат у раду показао, говоре о добром познавању научне области којој обрађена проблематика припада. Као резултат, истраживања приказана у овој дисертацији су публикована у два научна рада, док кандидат има и пет научних радова из области имунологије. Комисија са задовољством констатује да је имала прилику да анализира вредан и оригиналан научни допринос младог истраживача. Имајући у виду квалитет докторске дисертације кандидата **Ивана В.**

Копривице „Ефекат примене етил-пирувата на развој дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева”, допринос ове дисертације у смислу приближавања открићу правог терапијског модалитета дијабетеса типа 1, перспективу даљих истраживања у овој области, те креативност и личне квалитете кандидата, као и број објављених научних радова, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном Већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај реферат и одобри јавну одбрану докторске дисертације и стицање академског звања доктора биолошких наука.

КОМИСИЈА:

У Београду, 05.11.2020. године.

др Наташа Илић, виши научни сарадник,
Институт за примену нуклеарне енергије,
Универзитет у Београду

др Небојша Јаснић, ванредни професор,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

др Тамара Саксида, научни саветник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић” – Институт од националног значаја
за Републику Србију, Универзитет у Београду