

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Марковић Зоран Милан
Датум и место рођења	25.02.1984. године., Крушевац

Основне студије

Универзитет	У Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Стоматологија
Звање	Доктор стоматологије
Година уписа	2003
Година завршетка	2009
Просечна оцена	10.00

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Звање	
Година уписа	
Година завршетка	
Просечна оцена	
Научна област	
Наслов завршног рада	

Докторске студије

Универзитет	У Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	АДС-Базична истраживања у стоматологији
Година уписа	2009
Остварен број ЕСПБ бодова	168
Просечна оцена	9.80

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Интеракција мезенхимских матичних ћелија из периапексних лезија и фагоцита
Име и презиме ментора, звање	Стево Најман, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	Датум: 03.12.2015. Број одлуке: 8/19-01-007/15-014

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	220
Број поглавља	7
Број слика (шема, графикона)	17 слика; 43 графикона
Број табела	8
Број прилога	нема

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Marković M, Tomić S, Đokić J, Mihajlović D, Vučević D, Gazivoda D, Duka M and Čolić M. Mesenchymal stem cells from periapical lesions modulate cytokine production by local immune cells. <i>Vojnosanitetski pregl.</i> (2016); Online First Oktobar, 2016 DOI: 10.2298/VSP160901272M</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p> <p>Показано је да мезенхимске матичне ћелије (MSC) генерално супримирају имунске и инфламацијске реакције. Међутим, није познато да ли MSC из инфламацијом захваћених ткива, као што су периапексне лезије (PL) испољавају сличне ефекте. Управо је ово питање разматрано у овом раду. MSC су изоловане из асимптоматских (as) и симптоматских (sy) PL зуба, а њихова антиинфламацијска и имуномодулацијска својства су испитивана мерењем продукције цитокина у ко-култури са мононуклеарним ћелијама (MNC) такође изолованим из asPL и syPL. PL-MSC линије су, независно од фенотипске сличности, испољиле исти модулацијски ефекат на продукцију цитокина, али је одговор asPL-MNC и syPL-MNC био различит, упркос сличном саставу MNC у оба типа лезија. Оба типа MSC линија су инхибирала продукцију IL-1β и TNF-α од стране оба типа MNC, док је продукција IL-8 била снижена једино у ко-култури са syPL-MNC. Осим тога, продукција TGF-β је била повећана у ко-културама са оба типа MNC, док је ниво IL-10 је био повећан једино у ко-култури са asPL-MNC. Сумарно, резултати показују да PL-MSC доприносе смањењу локалне инфламације и имунског одговора, али је овај ефекат вероватно мање ефикасан у току егзацербације инфламације у PL.</p>	M23
2	<p>Marković M, Tomić S, Djokić J, Čolić M. Mesenchymal stem cells from periapical lesions up-regulate the production of immunoregulatory cytokines by inflammatory cells in culture. <i>Acta Facultatis Medicae Naissensis</i> 2015; 32(3):171-179.</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p> <p>Патофизиологија периапексних лезија (PL) је под контролом проинфламацијских и имунорегулацијских цитокина. У овом раду проучава на је продукција IL-10, IL-27 и TGF-β, од стране PL-IC, изолованих из четири различите асимптоматске PL, у директном или индиректном контакту са PL-MSC. PL-MSC, за које је показано да експримирају типичне MSC маркере, култивисане су са PL-IC у односу 1:10 у директној ко-култури или коришћењем уметака који онемогућавају директан међућелијски контакт у току 24 часа. Резултати показују да PL-MSC повећавају продукцију сва три имунорегулацијска цитокина од стране PL-IC. PL-MSC стимулишу продукцију IL-10 и IL-27 преко солубилних фактора, док је за повећање TGF-β неопходан директан ћелијски контакт. Резултати показују по први пут да PL-MSC имају улогу у ограничавању инфламације PL повећањем продукције имунорегулацијских цитокина.</p>	M52
3	<p>Đokić J, Tomić S, Marković M, Milosavljević P, Čolić M. Mesenchymal stem cells from periapical lesions modulate differentiation and functional properties of monocyte-derived dendritic cells. <i>Eur J Immunol</i> 2013; 43: 1862-1872.</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p> <p>У раду је показано да PL-MSC инхибирају диференцијацију DC преко солубилних фактора, међу којима је од битног значаја IL-6, али битније не утичу на њихову матурацију индуковану проинфламацијским цитокинима. Овакве DC доводе до</p>	M21

	<p>Th2/Th17 поларизације у култури са алогеним CD4+ Т лимфоцитима у поређењу са зрелим DC диферентованим без присуства PL-MSc. DC диферентоване у присуству PL-MSc и проинфламацијских цитокина, иако фенотипски зреле показују слабу алостимулаторну активност, Th2 поларизацију, диференцијацију CD4+CD25highCD39+ Treg преко IDO-1, ILT-3- и ILT-4 и продукције TGF-β. С друге стране, DC култивисане са PL-MSc током матурације стимулишу пролиферацију и Th1 поларизацију. Закључак је да PL-MSc значајно модулирају DC, у зависности од фазе њихове диференцијације и сазревања.</p>	
4	<p>Pavlović B, Tomić S, Đokić J, Vasilijić S, Vučević D, Lukić J, Gruden-Movsesijan A, Ilić N, Marković M, Čolić M. Fast dendritic cells matured with Poly (I:C) may acquire tolerogenic properties. Cytotherapy 2015; 17: 1763-1776.</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p> <p>Брзо сазреле DC, добијене од моноцита у току 24h а затим матурисане 48h са Poly I:C у односу на стандардно добијене DC имају значајно нижу експресију CD83, CD86, CCR7 и CD40, слаб Th1 и Th17 поларизациони капацитет и ниску продукцију IL-12p70 и IL-23, високу продукцију IL-10 и доводе до Th2 поларизације у поређењу са стандардним DC. Шта више, брзо сазреле DC имају високу експресију ILT-3, IDO-1 и IL-1β, као и већи проценат CD4+CD25+FoxP3+ Т ћелија. Ови налази корелирају са повећаном продукцијом TGF-β и антипролиферативном активношћу брзо сазрелих DC у култури са CD3+Т ћелијама. Резултати указују да би се брзо сазреле DC могле користити као алтернативни извор DC у терапији канцера, с тим што протокол за добијање ових ћелија није погодан у случају донора са склоношћу развоја толерогених DC.</p>	M21

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА

НЕ

Образложење

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је увидом у приложену документацију констатовала да др Милан Марковић испуњава све услове предвиђене законом о високом образовању, статутом Универзитета у Нишу и статутом Медицинског факултета у Нишу за одбрану докторске дисертације под називом „Интеракција мезенхимских матичних ћелија из периапексних лезија и фагоцита“.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Анализом текста докторске дисертације др Милана Марковића, Комисија је констатовала да је:

1. Докторска дисертација написана на српском језику, стил и изглед су у сагласности са упутством Универзитета у Нишу за обликовање, објављивање и достављање докторских дисертација;
2. Насловна страна, упоредна насловна страна, страна са информацијама о ментору и дисертацији на српском и енглеском језику су такође израђене у складу са датим упутством;
3. Резиме дисертације, написан на српском и енглеским језику одговара садржају докторске дисертације;
4. Текст увода даје прецизне податке о периапексним лезијама, матичним ћелијама зуба и мезенхимским матичним ћелијама из инфламацијом измењеног ткива чија је интеракција са појединим инфламацијским и инфилтришућим ћелијама предмет истраживања дисертације;
5. Хипотезе и циљеви су јасно и прецизно дефинисани;
6. Материјал и методе детаљно описују апаратуру, реагенсе, методолошке процедуре и тип софтверских програма коришћених за анализу резултата;

7. Статистички тестови који су коришћени у дисертацији су такође прецизно и јасно описани;
8. Приказани резултати су дати истим редоследом као и наведени циљеви дисертације и сваки сегмент резултата је илустрован пропратним графиконима, сликама и/или табелама;
9. Дискусија докторске дисертације је написана редоследом који прати циљеве и резултате, при чему се из поређења добијених резултата са резултатима других аутора лако изводе коначни закључци;
10. Закључци су написани концизно и јасно, дају одговоре на постављене циљеве који произилазе из постављених научних хипотеза из чега се такође може видети степен успешности истраживања, као и научни допринос у области матичних ћелија зуба;
11. Преглед литературних референци је написан тако да даје јасан увид у област матичних ћелија зуба.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Др Милан Марковић је у докторској дисертацији имао седам постављених циљева истраживања:

- Први циљ се односио на фенотипске карактеристике мезенхимских матичних ћелија из периапексних лезија (PL-MSC), њихову способност за самообнављање, динамику раста, способност формирања колонија и диференцијацију у друге типове ћелија мезенхимског порекла;
- Други циљ је био одредити њихову *in situ* локализацију и блиске контакте са фагоцитима;
- Трећи циљ се односио на испитивање утицаја PL-MSC на продукцију про-инфламацијских и имунорегулацијских цитокина од стране укупних инфламацијских и моноклеарних ћелија из периапексних лезија у култури и њихову повезаност са клиничким типом лезије;
- Четврти циљ се односи на одређивање степена апоптозе и нивоа продукованих цитокина од стране гранулоцита у директном и индиректном контакту са PL-MSC;
- Пети циљ се односи на утицај гранулоцита и екстаћелијских замки неутрофила на пролиферацију и продукцију цитокина од стране PL-MSC као и механизме укључене у ове интеракције;
- Шести циљ се односи на ефекат проинфламацијских цитокина и агониста TLR на фенотипска својства и продукцију цитокина од стране PL-MSC;
- Седми циљ је био испитати ефекат PL-MSC на фенотипска и функционална својства макрофага добијених од моноцита различитим поступцима *in vitro*, као и ефекат ових типова макрофага на продукцију цитокина од стране PL-MSC у оквиру двосмерних комуникација.

Анализом текста дефинитивне верзије докторске дисертације, Комисија је потврдила остваривање свих седам задатих циљева истраживања.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Значај и научни допринос ове докторске дисертације се огледа у чињеници да су PL-MSC подложне деловању агониста TLR и проинфламацијских цитокина који доводе до промене нивоа експресије мембранских маркера CD73 и CD166, модулације продукције Th1, Th2 и Tregs цитокина и IDO-1 молекула. PL-MSC у интеракцији са локалним инфламацијским ћелијама смањују продукцију проинфламацијских а повећавају продукцију имунорегулацијских цитокина. Кључни резултати показују да PL-MSC повећавају преживљавање гранулоцита и модулирају продукцију цитокина од стране фагоцита (гранулоцити и макрофаги) путем директних међућелијских контаката и продукције солубилних медијатора. Функционални одговор фагоцита зависи од њиховог активационог статуса (гранулоцити) или степена/типа диференцијације (макрофаги). С друге стране, фагоцити у овом двосмерном комуникацијском утичу на продукцију цитокина од стране PL-MSC, међу којима најзначајнију улогу има IL-6. Модулацијом продукције цитокина доминантно се балансира толерогени потенцијал PL-MSC. Ова докторска дисертација даје базична сазнања о физиолошким и патофизиолошким карактеристикама PL-MSC и њиховој комуникацији са околним ћелијама у инфламацијском инфилтрату, пре свега са ћелијама урођене имуности. То може бити од значаја за њихову потенцијалну примену у ћелијској терапији,

обзиром да о овим интеракцијама нема никаквих публикованих података у доступној литератури. Са друге стране, РЛ се рутински одстрањују у оквиру свакодневне стоматолошке клиничке праксе.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је утврдила да је докторска дисертација под називом „Интеракција мезенхимских матичних ћелија из периапексних лезија и фагоцита“ оригинална и продукт самосталног рада др Милана Марковића који је био под стручним надзором академика Миодрага Чолића и ментора Проф. др Стево Најмана.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације једногласно закључује да др Милан Марковић испуњава све услове предвиђене законом о високом образовању, статутом Универзитета у Нишу и статутом Медицинског факултета у Нишу и једногласно подноси позитиван извештај за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Интеракција мезенхимских матичних ћелија из периапексних лезија и фагоцита“.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовању Комисије	8/19-01-009/16-011		
Датум именовања Комисије	08.11.2016. године		
Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Академик Миодраг Чолић	председник	
	Имунологија (Научна област)	Војномедицинска академија у Београду (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Стево Најман	ментор, члан	
	Биологија (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Доц. др Драган Газивода	члан	
	Орална хирургија (Научна област)	Војномедицинска академија у Београду (Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Александар Митић	члан	
	Болести зуба (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	Доц. др Тања Џопалић	члан	
	Имунологија (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....