

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 14.06.2019. године, на основу молбе ментора, др Стеве Најмана, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Нишу и др Александре Кораћ, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Сање Т. Стојановић**, асистента за УНО Биологија са хуманом генетиком на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, под насловом: „**Морфолошка и молекуларна карактеризација хуманог масног ткива и липома различитих анатомских локализација и испитивање изолованих мезенхимских ћелија *in vitro***“, у саставу:

1. др Стево Најман, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Нишу, ментор;
2. др Александра Кораћ, редовни професор, Биолошки факултет Универзитета у Београду, ментор;
3. др Бато Кораћ, ванредни професор, Биолошки факултет Универзитета у Београду, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Сање Т. Стојановић** под насловом „**Морфолошка и молекуларна карактеризација хуманог масног ткива и липома различитих анатомских локализација и испитивање изолованих мезенхимских ћелија *in vitro***“, највећим делом је урађена у Научноистраживачком Центру за биомедицину и Институту за биологију и хуману генетику Медицинског факултета Универзитета у Нишу. Део анализа ткива је урађен у Центру за електронску микроскопију Биолошког факултета Универзитета у Београду. Испитаници са којих су узимана ткива за потребе анализа у овој студији били су пацијенти хируршких клиника Клиничког Центра Ниш.

Ова дисертација је урађена у оквиру пројекта „Виртуелни коштано зглобни систем човека и његова примена у претклиничкој и клиничкој пракси“ (ев. бр. III41017), финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Р. Србије.

Докторска дисертација садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Страницу са подацима о комисији за одбрану, Захвалницу, Страницу са подацима о докторској дисертацији на српском и енглеском, Садржај, Текст по поглављима, Литературу, Прилог - Списак скраћеница, Биографију аутора и потписане изјаве (Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу).

Дисертација је написана на 198 страна, од тога 179 нумерисаних, и садржи 61 слику, 28 графика и 15 табела. Текст дисертације се састоји од седам поглавља и то: **Увод** (18

страна), **Циљеви** (5 страна), **Материјал и методи** (18 страна), **Резултати** (75 страна), **Дискусија** (35 страна), **Закључци** (5 страна) и **Литература** (20 страна).

Анализа докторске дисертације

У докторској дисертацији кандидаткиња Сања Стојановић се бавила морфолошком и молекуларном карактеризацијом хуманог масног ткива и липома, бенигнух тумора масног ткива, применом различитих метода на генском, протеинском и ћелијском нивоу, као и испитивањем изолованих мезенхимских матичних ћелија у условима *in vitro*.

У поглављу **УВОД** дат је преглед литературе која се односи на предмет истраживања докторске дисертације, у оквиру неколико целина. У оквиру потпоглавља „Биологија масног ткива“ кандидаткиња је описала структурне и функцијске карактеристике масног ткива, са посебним освртом на бело масно ткиво и макрофаге у масном ткиву који су предмет изучавања дела ове докторске дисертације, и указала на потенцијалне механизме који доводе до дисфункције масног ткива. У оквиру потпоглавља „Тумори масног ткива“ кандидаткиња је описала бенигне (липоме) и малигне (липосаркоме) туморе масног ткива, дала приказ досадашњих сазнања из литературе и указала на недостатке и проблеме који су обухваћени предметом дела ове докторске дисертације. У оквиру потпоглавља „Мезенхимске матичне ћелије из масног ткива“, дат је преглед карактеристика ових ћелија и њихове потенцијалне примене у ткивном инжењерству и регенеративној медицини. У оквиру потпоглавља „Мезенхимске матичне ћелије из липома“, дат је приказ досадашњих литературних података о карактеристикама ових ћелија, представљени су проблеми и недостаци постојећих студија и дат је предлог за истраживања која су обухваћена предметом и циљевима ове дисертације.

У поглављу **ЦИЉЕВИ**, кандидаткиња је описала проблем који се истражује, представила предмет истраживања докторске дисертација и дефинисала следеће циљеве:

- Испитати карактеристике мезенхимских матичних ћелија изолованих из липома као што су фенотипске карактеристике, експресија специфичних гена и протеина, пролиферативни и потенцијал да се диферентују у адипоците и остеобласте, имуномодулацијска својства и ефекат на зарастање рана у систему индиректне ко-културе *in vitro*, и упоредити их са мезенхимским матичним ћелијама из поткожног белог масног ткива у истим условима;
- Испитати морфолошке и молекуларне карактеристике ткива липома и поткожног белог масног ткива (енг. *subcutaneous white adipose tissue* - scWAT) различитих анатомских локализација, анализом експресије специфичних гена и протеина као и хистолошком, хистоморфометријском, ултраструктурном и хемијском анализом.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ** је детаљно описан начин прикупљања ткива за потребе истраживања и приказани су релевантни подаци о пацијентима укљученим у истраживање. У оквиру неколико целина је дат детаљан опис метода које су коришћене у експериментима који су спроведени на изолованим ћелијама у условима *in vitro* као и методе анализе узорака ткива на генском, ћелијском и ткивном нивоу. За све коришћене реагенсе, материјале и опрему, јасно је наведен произвођач и врста опреме. Поглавље Материјал и методи обухвата четири потпоглавља. У првом потпоглављу описано је узорковање ткива и карактеристике пацијената укључених у истраживање а дат је и опис комерцијалних ћелијских линија које су коришћене у

експериментима *in vitro*. У другом потпоглављу приказани су методи и анализе коришћени у испитивањима ћелијских култура *in vitro*. У трећем потпоглављу су приказани методи анализе узорака поткожног масног ткива и липома различитих анатомских локализација. У четвртном потпоглављу описано је како су резултати квантитативних метода изражени и описан је начин статистичке анализе добијених резултата.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** су на врло јасан и прегледан начин представљени резултати добијени у спроведеном истраживању. Ово поглавље је у складу са циљевима и примењеним методима подељено у неколико целина, а у свим потпоглављима су слике, графици и табеле приказани на врло јасан и прегледан начин. У првом потпоглављу је дат преглед карактеристика пацијената и анатомских локализација са којих су узимани липоми и scWAT. У следећа три потпоглавља су приказани и описани резултати *in vitro* испитивања изолованих ћелија, где је приказан њихов фенотип, експресија специфичних гена и протеина, способност пролиферације и диференцијације у адипоците и остеобласте, као и њихова имуномодулацијска активност и ефекат на миграцију фибробласта и зарастање рана у систему индиректне ко-културе *in vitro*. Наредним потпоглављима су приказани резултати анализе узорака ткива липома и scWAT и то: анализе експресије гена, хистолошке, хистоморфометријске, имунохистохемијске и ултраструктурне анализе ткива као и анализе хемијског састава и физикохемијске карактеризације узорака ткива. Приказани су и резултати упоредне анализе ткива липома узетих са различитих анатомских локализација. У свим резултатима добијеним квантитативним методима, како *in vitro* дела истраживања тако и анализе ткива, описана је статистичка значајност.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, кандидаткиња је дала приказ добијених резултата и поређење са литературним подацима који су у вези са предметом истраживања ове докторске дисертације. Кандидаткиња је кроз ово поглавље изнела своја запажања и нова сазнања која могу допринети разумевању патогенезе липома са критичким освртом на врло оскудне експериментално добијене резултате из доступних литературних извора. Ово поглавље се састоји од четири потпоглавља. У првом потпоглављу се дискутује о карактеристикама пацијената укључених у истраживање и узоркованих ткива у смислу корелације карактеристика липома са полним и добним карактеристикама пацијената као и анатомским локализацијама на којима се јављају. У другом потпоглављу дискутовани су резултати истраживања изолованих ћелија *in vitro*, док се треће потпоглавље бави дискусијом резултата добијених анализом узорака ткива. На крају, у четвртном потпоглављу, анализиран је значај добијених резултата, како испитивања изолованих мезенхимских матичних ћелија у смислу проналажења њихове потенцијалне примене у регенеративној медицини и улоге у настанку липома, тако и анализе ткива липома и поређења са нетрансформисаним масним ткивом у циљу расветљавања механизма настанка ових бенигнух тумора масног ткива.

На основу резултата спроведеног истраживања, а у складу са предметом докторске дисертације и постављеним циљевима, у поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** сумирани су најважнији закључци који произилазе из добијених резултата. На основу спроведених *in vitro* истраживања изведени су закључци о сличностима и разликама у карактеристикама и понашању мезенхимских матичних ћелија из липома и scWAT у погледу њиховог фенотипа, пролиферације, експресије специфичних гена и протеина, капацитету за адипогену и остеогену диференцијацију, као и имуномодулацијских својстава ових ћелија и њихов потенцијал у зарастању рана у систему индиректне ко-културе *in vitro*. На основу анализе узорака ткива липома и scWAT изведени су закључци о разликама између ове две врсте ткива у експресији специфичних гена и

протеина, хистолошкој грађи ткива, присуству одређених ћелијских популација и ткивних структура, ултраструктури и хемијском саставу. На крају овог поглавља је дат генерални закључак и представљен значај добијених резултата, као и смернице за будућа истраживања у овој области.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** се састоји од 193 библиографске јединице које су из области докторске дисертације. Литературни извори су релевантни, цитирани су у тексту на одговарајућим местима и покривају све аспекте спроведеног истраживања.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Stojanović S**, Najman S, Korać A. Stem Cells Derived from Lipoma and Adipose Tissue—Similar Mesenchymal Phenotype but Different Differentiation Capacity Governed by Distinct Molecular Signature. *Cells*. 2018; 7(12):260. (M21) IF 4.829 <https://doi.org/10.3390/cells7120260>
2. **Stojanović S**, Najman S. The Effect of Conditioned Media of Stem Cells Derived from Lipoma and Adipose Tissue on Macrophages' Response and Wound Healing in Indirect Co-culture System In Vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(7):1671. (M22) IF 3.687 <https://doi.org/10.3390/ijms20071671>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Stojanović S**, Najman S, Korać A. Different adipogenic potential of mesenchymal stem cells isolated from lipoma and normal adipose tissue - a preliminary results. 4th International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology (ISAA), 28-31 October 2015, Bucharest, Romania. Abstracts published in Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases 22 (2015) / Supplement 2, pp. 68-69. (M34)

Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду извршена је провера оригиналности докторске дисертације кандидаткиње Сање Стојановић, у програму iThenticate. Увидом у извештај провере утврђено је да су поклапања присутна само на тзв. општим местима као што су цитати, лична имена, стандардне скраћенице, библиографија, као и претходно публикованим резултатима истраживања који су проистекли из дисертације и који су наведени у овом извештају. Стога Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Сање Стојановић представља оригинално научно дело.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација под насловом „Морфолошка и молекуларна карактеризација хуманог масног ткива и липома различитих анатомских локализација и испитивање изолованих мезенхимских ћелија *in vitro*“ представља оригиналан научни рад кандидаткиње Сање Т. Стојановић са јасно дефинисаним предметом и циљевима истраживања. У делу докторске дисертације кандидаткиња се бавила упоредном морфолошком и молекуларном карактеризацијом липома и поткожног масног ткива, различитих анатомских локализација пацијената оба пола, како би се проучили потенцијални механизми који су укључени у процес настанка липома. Предмет другог дела ове дисертације је свеобухватно упоредно испитивање морфолошких, молекуларних и функцијских карактеристика изолованих мезенхимских матичних ћелија из липома и scWAT. У истраживању је коришћена најсавременија методологија, резултати су представљени на јасан и прегледан начин, а изведени закључци су у складу са добијеним резултатима и постављеним циљевима. Значај овог истраживања је у томе што указује на могућности и ограничења примене изолованих ћелија из липома у регенеративној медицини, као и на потенцијално нова поља примене. Добијени резултати упоредне анализе ткива липома и scWAT пружају нови увид у ћелијске и молекуларне механизме који су значајни за разумевање процеса одговорних за бенигну трансформацију масног ткива и настанак липома, а резултати *in vitro* истраживања пружају бољи увид у механизме који би укључивали матичне ћелије. Део резултата дисертације је објављен у часописима категорија M21 и M22, што говори о њиховој актуелности и научном значају.

Имајући у виду све наведено, Комисија позитивно оцењује урађену докторску дисертацију и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај и омогући кандидаткињи Сањи Т. Стојановић јавну одбрану докторске дисертације под насловом: „Морфолошка и молекуларна карактеризација хуманог масног ткива и липома различитих анатомских локализација и испитивање изолованих мезенхимских ћелија *in vitro*“.

У Београду, 28.06.2019. године

КОМИСИЈА:

др Стево Најман, редовни професор,
Универзитет у Нишу, Медицински факултет у Нишу

др Александра Кораћ, редовни професор,
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Бато Кораћ, ванредни професор,
Универзитет у Београду-Биолошки факултет,
научни саветник,
Универзитет у Београду-
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“