

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

25. 03. 2022			
УНИВЕРЗИТЕТ			
05	3302		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ
ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу број IV-03-888/17 од 10.11.2021. именовани су чланови комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата др Оливере Стојадиновић под називом „Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“. На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, председник;
- 2. Проф. др Гордана Радосављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
- 3. Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др. Оливере Стојадиновић и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Тема докторске дисертације кандидата др Оливере Стојадиновић под називом „Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“. урађене под менторством проф. др Марјане Томић- Цанић и проф. др. Небојше Арсенијевића представља оригиналну и јединствену проспективну клиничку студију која је обухватила 11 пацијената са хроничним венским улкусима којом се проверава хипотеза да је пул епидермалних матичних ћелија по ободима хроничних венских улкуса смањен. У оквиру ове студије је, анализом транскрипционих профила на узорцима хуманог ткива, показано да постоје промене у експресији специфичних гена (*GATA3*, *BMPRI*, *ID2*, *ID4*, *LRIG1* и *K15*) који регулишу одржавање матичних ћелија и њихову диференцијацију. Смањена експресија ових гена указује на осиромашену популацију епидермалних матичних ћелија на ободима хроничних улкуса.

Такође, у досадашњој литератури недостају подаци о улози матичних ћелија у патогенези хроничних улкуса. Ова студија обезбеђује основу за даље клиничке студије које ће омогућити тестирање потенцијалних нових терапија у циљу постизања успостављања нише матичних ћелија које ће обезбедити повратак епидерма у функционално стање, способног да обезбеди зарастање хроничних венских улкуса.

2.2 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "KoBSON" помоћу следећих кључних речи: *Epidermal Stem Cells Niche*, *Ulcus cruris*, *Chronic Venous Ulcer*, *GATA3*, *BMPRI*, *ID2*, *ID4*, *LRIG1*, *K15*- нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа.

На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Оливере Стојадиновић под називом: „Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“. представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Оливера Стојадиновић, специјалиста дерматологије, је запослена као ванредни професор на департману дерматологије Универзитета у Мајамију и у “*Minar's Dermatology*”. Школске 2019/2020. год. уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу - Изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација.

Тема докторске дисертације кандидата под називом „Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“ прихваћена је 2019. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

Кандидат др Оливера Стојадиновић остварила је право за одбрану докторске дисертације, по основу радова објављених у целини у међународним часописима јер је као аутор и коаутор објавила пет радова у целини у научним часопису са “SCI” листе:

1. **Stojadinovic O**, Pastar I, Nusbaum AG, Vukelic S, Krzyzanowska A, Tomic-Canic M. Deregulation of epidermal stem cell niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):220-227. **M21**
2. **Stojadinovic O**, Pastar I, Vukelic S, Mahoney MG, Brennan D, Krzyzanowska A, Golinko M, Brem H, Tomic-Canic M. Deregulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6B):2675-90. **M21**
3. Stone RC, **Stojadinovic O**, Rosa AM, Ramirez HA, Badiavas E, Blumenberg M, Tomic-Canic M. A bioengineered living cell construct activates an acute wound healing response in venous leg ulcers. *Sci Transl Med.* 2017;9(371):eaaf8611. **M21**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Оливера Стојадиновић написана је на 38 стране, укључујући библиографске податке и садржи следећа поглавља: увод, хипотезе и циљеве студије, материјал и методе, резултате, дискусију, закључке и литературу. Рад садржи 7 слика и 1 табелу. Поглавље „Литература“ садржи 76 цитиране библиографске јединице из иностраних стручних публикација. У поглављу „Увод“, аутор у седам под поглавља прецизно и детаљно описује хумани епидермис и његову улогу у формирању баријере, матичне ћелије коже и сигналне путеве контроле матичних ћелија, фазе зарастања акутних рана као типове хроничних рана и њихове заједничке карактеристике са посебним освртом на венске улкусе.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима на основу хипотезе да је код болесника који пате од хроничних венских улкуса пул епидермалних матичних ћелија по ободима хроничних венских улкуса смањен. Како би се ово испитало урађена је клиничка студија на 11 пацијената и том приликом утврђен профил експресије гена у узорцима коже са обода хроничних венских улцерација који је поређен са здравом хуманом кожом у циљу проналажења маркера карактеристичних за матичне ћелије у оквиру интерфоликуларног епидермиса. Утврђена је експресија гена одговорних за одржавање популације матичних ћелија фоликула длаке у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улцера као и експресија компоненти *WNT* сигналног пута у истим. Хистопатолошком анализом хумане коже је испитано и присуство фоликула длаке у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улцера.

Материјал и методологија рада подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани су на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као клиничка студија. У одељку „Методе“ детаљно је описан ј метод прикупљања узорака хуманог ткива, изолација РНК и анализа експресије гена микрочип техником као и статистичка анализа и обрада геномских података. Квантитативни *qRT-PCR*, изолација протеина и њихова квантификација путем имуноблота као и хистопатологија и имунохистохемија прикупљених узорака хуманог ткива.

У поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у светлу досада објављених података о експресији маркера матичних ћелија интерфоликуларног епидермиса, експресији гена одговорних за одржавање популације матичних ћелија фоликула длаке као и

експресије компоненти *WNT* сигналног пута у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улкуса и показано је да је нарушена функција епидермалних матичних ћелија у хроничним венским улкусима што би могло обезбедити основу за имплементацију терапије матичним ћелијама и успостављање стратегије регенеративне медицине за третман и лечење хроничних венских улкуса.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Функција епидермалних матичних ћелија на ободима хроничних венских улкуса је нарушена и овај дисбаланс игра значајну улогу у патогенези хроничних венских улкуса.
2. Кожа на ободима хроничних венских улкуса се карактерише абнормалном пролиферацијом кератиноцита, што је последица смањеног нивоа фосфорилсане форме *GSK3 β* и указује на активацију *Wnt* сигналног пута, што је додатно потврђено повећаним једарним присуством β -катенина и повећаном експресијом *c-myc*-а.
3. Експресија гена, *LRIG1* и *K15*, маркера матичних ћелија интерфоликуларног епидерма је смањена а *K15* протеин је одсутан из базалног слоја коже на ободима хроничних венских улкуса.
4. Транскрипциони профил коже са обода хроничних венских улкуса показује смањење експресије гена одговорних за одржавање популације матичних ћелија фоликула длаке *BMPI1*, *GATA3*, *ID2* и *ID4*, који имају улогу у контроли нише матичних ћелија коже на ободима хроничних венских улкуса.
5. Морфолошка анализа узорака коже узетих са обода хроничних венских улкуса се карактерише одсуством фоликула длаке.
6. Губитак регулације функције епидермалних матичних ћелија доводи до убрзаног ћелијског циклуса и трошења популације матичних ћелија коже, доприноси настанку хиперпролиферативног епидерма карактеристичног за обод хроничних венских улкуса и успоравању процеса зарастања рана.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Представљени резултати су први у литератури који указују на корелацију између поремећених сигналних путева који регулишу опстанак матичних ћелија и губитка популације матичних ћелија у ободима венских улкуса. Показано је да је експресија гена *BMPRI*, *GATA3*, *ID2* и *ID4* смањена, као и да је смањен ниво фосфорилисане форме *GSK3 β* што указује на активацију *Wnt* сигналног пута, који је додатно потврђен повећаним једарним присуством β -катенина и повећаном експресијом *c-myc*-а.

Смањена експресија *LRIG1*, гена важног за одржавање матичних ћелија у стању мировања које се одликује одсуством деоба праћена је и одсуством експресије *K15*, маркера матичних ћелија базалног слоја. Све наведено указује на локално осиромашење популације епидермалних матичних ћелија што даље води формирању хиперпролиферативног епидермиса какав је карактеристичан за обод хроничних венских улкуса. Иако ова запажања изискују механичке студије, тешко применљиве код људи, она обезбеђују основу за даље клиничке студије које ће омогућити тестирање потенцијалних нових терапијских модалитета у циљу постизања успостављања нише матичних ћелија које ће обезбедити повратак епидерма у функционално стање, способног да обезбеди зарастање хроничних венских улкуса.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања биће презентовани у форми научног рада, као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја.

1. **Stojadinovic O, Pastar I, Nusbaum AG, Vukelic S, Krzyzanowska A, Tomic-Canic M.** Deregulation of epidermal stem cell niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):220-227. **M21**

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

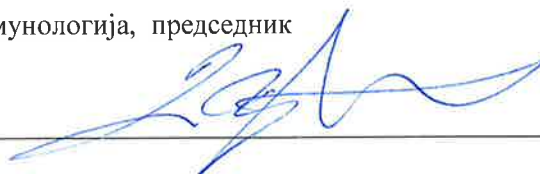
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Оливере Стојадиновић под називом **„Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“** на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Оливере Стојадиновић урађена под менторством проф. др Марјане Томић- Цанић и проф.др. Небојше Арсенијевића, има оригинални научни и практични значај у патогенези хроничних венских улкуса . Приказани резултати дају важне информације за клиничку праксу указујући на нарушену функцију епидермалних матичних ћелија у хроничним венским улкусима и могу обезбедити основу за имплементацију терапије матичним ћелијама и успостављање стратегије регенеративне медицине за третман и лечење хроничних венских улкуса.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса“** др Оливере Стојадиновић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



2. **Проф. др Гордана Радосављевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



У Крагујевцу 2022. године