

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 09.05.2014. године, прихваћен је извештај ментора Тамара Саксида о урађеној докторској дисертацији **Иване Г. Николић**, истраживача сарадника, Универзитета у Београду – Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, под насловом **„Улога донора угљен-моноксида CORM-A1 у модулацији експериментално индукованог дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева“**, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу:

1. др Тамара Саксида, научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – ментор,
2. др Милена Катарановски, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет – ментор,
3. др Станислава Стошић-Грујичић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – члан комисије.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Иване Г. Николић под насловом **„Улога донора угљен-моноксида CORM-A1 у модулацији експериментално индукованог дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева“** обухвата 96 странице текста, 22 слике и 2 табеле. Текст се састоји од 7 поглавља и то: Увод (12 страна), Циљеви (2 стране), Материјал и методе (22 стране), Резултати (31 страна), Дискусија (11 страна), Закључци (2 стране) и Литература (16

страна). Предмет дисертације је испитивање терапијског потенцијала синтетског једињења које ослобађа угљен-моноксид (CO), CORM-A1 [$\text{Na}_2(\text{BH}_3\text{CO}_2)$] (енгл. *Carbon Monoxide-Releasing Molecule A1*), у моделу дијабетеса типа 1 (ДТ1) индукованог вишеструким малим дозама стрептозотоцина (ВМДС), расветљавање механизма заштите на нивоу ћелија имунског система, као и испитивање улоге у апоптози β ћелија у *in vitro* условима.

Експериментални део рада у оквиру докторске дисертације урађен је у Одељењу за имунологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” Универзитета у Београду, а процедуре које су укључивале рад са животињама одобрене су од стране Етичког комитета истог Института (решење бр. 2-26/10).

Резултати истраживања које је кандидаткиња Ивана Г. Николић приказала у овој дисертацији показују да примена донора CO, CORM-A1, спречава развој ДТ1 у моделу болести изазваним ВМДС. ДТ1 је аутоимунска болест коју карактерише уништавање β ћелија панкреаса деловањем ћелија имунског система, што за последицу има недостатак инсулина и хипергликемију. Класично активисани (M1) макрофаги, помоћнички (Th енгл. *T helper*) Th1 и Th17 и цитотоксични Т лимфоцити, као и секретовани про-инфламаторни медијатори, синергистички учествују у разарању β ћелија и различитим механизмима покрећу апоптозу ових ћелија, што резултује настанком аутоимунског ДТ1. С друге стране, сматра се да алтернативно активисани (M2) макрофаги, Th2 и Т регулаторне ћелије (Treg) учествују у спречавању или ублажавању тока болести. Резултати ове дисертације показали су да заштитни ефекти CORM-A1 у ДТ1 укључују имуномодулаторно и цитопротективно дејство. Наиме, имуномодулаторни ефекти CORM-A1 посредовани су померањем баланса предоминантно патогених M1 макрофага и Th1 и Th17 ћелија у смеру заштитног Th2 типа имунског одговора. Осим тога, давање донора CO испољило је и директно цитопротективно дејство на нивоу циљног ткива, β ћелија панкреаса, у *in vitro* условима у којима је инфламаторно стање карактеристично за настанак ДТ1 симулирано третманом про-инфламаторних цитокина $\text{IFN-}\gamma + \text{TNF} + \text{IL-1}\beta$.

Ови подаци указују да би контролисано ослобађање CO путем донора CORM-A1 могло да се размотри као потенцијални терапијски приступ за третман инфламаторних и аутоимунских обољења, као што је ДТ1.

Анализа докторске дисертације:

Увод докторске дисертације има три дела у којима је дат приказ савремених знања о патогенези ДТ1 и карактеристикама СО. У првом делу детаљно је описана етиологија ДТ1 где су наведени до сада познати генетички и средински фактори који утичу на развој болести. Такође, наведени су и аутоантигени β ћелија за која су идентификована аутоантитела код особа оболелих од ДТ1. У другом делу описани су постојећи експериментални модели који се користе у истраживањима ДТ1, са посебним освртом на модел који је коришћен приликом израде ове тезе, односно ДТ1 изазаван давањем ВМДС код C57BL/6 мишева. Даље, детаљно су описани ступњеви у патогенези болести, као и улога различитих имунских ћелија и њихових медијатора у развоју и прогресији, односно спречавању настанка ДТ1. Описана је улога ћелија урођене имуности (макрофага и дендритских ћелија) у преузимању и презентовању аутоантигена Т и Б лимфоцитима и у усмеравању адаптивног имунског одговора у правцу дијабетогеног, односно одговора који учествује у патогенези болести, а посредован је Th1, Th17 и CD8⁺ Т ћелије и про-инфламаторним цитокинима, или заштитног одговора вођеног Th2 и Treg лимфоцитима, као и анти-инфламаторним цитокинима. Поред тога, детаљно су описани механизми настанка апоптозе β ћелија који укључују про- и анти-апоптотске протеине везане за митохондрије (цитохром ц, каспаза-3, -8 и -9). У трећем делу описан је СО и његове бројне функције у физиолошким и патофизиолошким стањима, захваљујући својим анти-инфламаторним, анти-апоптотским, вазодилататорним и анти-коагулативним особинама. Наведени су и досадашњи подаци о улози NO-1/SO у модулацији аутоимунског ДТ1, као и других аутоимунских и инфламаторних болести, укључујући артритис, акутни панкреатитис, колитис, сепсу, експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ). Такође, описани су начини примене СО у испитивању терапијског потенцијала овог гаса, са посебним акцентом на примену синтетских агенаса који ослобађају СО.

У поглављу **Циљеви** концизно је изнет циљ ове дисертације, који је био испитивање потенцијалне улоге једињења које на контролисани начин ослобађа СО, CORM-A1 [Na₂(BH₃CO₂)], у регулацији аутоимуности усмерене ка β ћелијама панкреаса и утврђивање његових ћелијских и молекулских мета. У оквиру главног циља истраживања постављени су специфични циљеви који су обухватили: испитивање утицаја CORM-A1 на преживљавање и диференцијацију субсетова Th ћелија лимфног чвора мишева

високосродног соја C57BL/6 у *in vitro* условима; испитивање утицаја раног и касног профлактског, као и терапијског режима CORM-A1 на развој ДТ1 изазваног ВМДС код генетски осетљивог соја C57BL/6 мишева; утврђивање *ex vivo* ћелијских и молекулских механизма фармаколошке модулације ДТ1 применом CORM-A1 у раном профлактском режиму код C57BL/6 соја мишева и утврђивање цитопротективног ефекта донора СО у *in vitro* условима на нивоу β ћелија панкреаса.

У оквиру поглавља **Материјали и методе** описане су савремене методе имунологије, молекуларне биологије и ендокринологије коришћене за испитивање постављених циљева дисертације. Најпре је дат списак реагенаса и раствора коришћених у експериментима. Експериментални дизајн студије обухватао је *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* експерименте. *In vitro* експерименти изведени су на ћелијама цервикалног лимфног чвора (ЋЛЧ) изолованим из C57BL/6 соја мишева стимулираним анти-CD3/анти-CD28 антителима, или на изолованим панкреанским острвцима и ћелијама које су пандани β ћелија (ћелије инсулинома пореклом из миша и пацова) у симулираним условима који воде развоју инфламације (у присуству про-инфламаторних цитокина IFN- γ +TNF+IL-1 β). Описан је коришћен модел ДТ1 изазван применом вишеструких малих доза стрептозотоцина (ВМДС) током 5 узастопних дана и примењени режими CORM-A1 (рани профлактски, касни профлактски и терапијски режим). Мишеви соја C57BL/6 подељени су у две групе од којих су једни примали ВМДС, а други ВМДС заједно са CORM-A1. *Ex vivo* истраживања спроведена су 10-ог дана након индукције болести код мишева који су били изложени раном профлактском третману.

Даље је описан начин изоловања ћелија перитонеумског испирка (ПЋ), моноклеусних ћелија слезине (СМЋ), цервикалног (ЋЛЧ) и панкреасног дренирајућег лимфног чвора (ПДЛЧ), моноклеусних ћелија које инфилтришу панкреас (ПМЋ) и панкреасних острваца и њихова култивација у *in vitro* условима. Такође, описана је култивација ћелија линија мишјег и пацовског инсулинома која су коришћена као модел β ћелија панкреаса, као и њихово пасажирање и бројање. Описани су тестови за утврђивање преживљавања ћелија (МТТ тест и бојење ћелија трипан плавим), апоптозе (тест за детекцију комплекса хистона и ДНК и бојење анексином и пропидијум јодидом анализирано на проточном цитофлуориметру), за мерење секреције цитокина у супернатантима *ex vivo* култура ћелија ПЋ, СМЋ, ЋЛЧ и ћелија ПДЛЧ и мерење секреције инсулина у серуму и *in vitro*

култури панкреасних острваца (ELISA енгл. *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), акумулације нитрита (Грисова реакција) и оксидивног метаболизма ПН (редукција нитроплаво тетразолијума, NBT енгл. *Nitroblue Tetrazolium*). Фенотип имунских ћелија утврђиван је мерењем присуства површинских маркера карактеристичних за CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоците, Б лимфоците (B220⁺), М1 макрофаге (заједничког маркера за макрофаге F4/80⁺ и маркера М1 макрофага CD40⁺), М2 макрофаге (F4/80⁺ и маркера М2 макрофага CD206⁺). Фенотип Treg одређиван је бојењем површинских маркера CD4 и CD25 и унутарћелијског маркера FoxP3 и анализирањем на проточном цитофлуориметру. Такође, у ћелијама ПДЛЧ, ЋЛЧ, СМЋ и ПМЋ одређивани су површински и унутарћелијски маркери карактеристични за Th1 (CD4⁺IFN- γ ⁺), Th17 (CD4⁺IL-17⁺) и Th2 (CD4⁺IL-4⁺) ћелије док су у узорцима ћелија ПДЛЧ, СМЋ и ПМЋ одређиване и ћелије које продукују IL-10 (IL-10⁺) анализом на проточном цитофлуориметру. Експресија гена за поменуте цитокине мерена је RT-PCR (енгл. *Real Time Polymerase Chain Reaction*) методом, док је регулација њихове продукције одређивана мерењем експресије транскрипционих фактора (STAT1, STAT4, T-bet за Th1 лимфоците, GATA-3 за Th2 лимфоците, ROR γ T за Th17 лимфоците) који се налазе на узводном путу цитокинске експресије имуноблот, RT-PCR методом или анализом на проточном цитофлуориметру. Сигнални путеви укључени у апоптозу β ћелија одређивани су на нивоу количине протеина имуноблотом и флуорометријским тестом за мерење активности каспазе-3. Клинички параметри ДТ1 одређивани су мерењем глукозе у крви. У циљу утврђивања ефеката CORM-A1 на инфилтрацију имунских ћелија у панкреас коришћена је техника калупљења ткива у парафину и детекција ових ћелија хистолошким бојењем пресека панкреаса, док су имунохистохемијском методом (бојење на нитротирозин) детектована оштећења панкреасних острваца настала деловањем реактивних врста кисеоника (РОС енгл. *Reactive Oxygen Species*) и азота (РНС енгл. *Reactive Nitrogen Species*).

У поглављу **Резултати**, кандидаткиња је јасно и прегледно приказала резултате спроведених истраживања. Руководећи се постављеним циљевима резултати су подељени у четири целине, у којима су на прегледан начин и графички документовано изнети добијени експериментални подаци. У првом делу приказани су резултати добијени у *in vitro* условима стимулације ЋЛЧ анти-CD3/анти-CD28 антителима у присуству или одсуству CORM-A1. Утврђено је да CORM-A1 није штетан за ЋЛЧ и не испољава ефекте на пролиферацију или постојећу активацију ових ћелија. Међутим, унутарћелијска

детекција цитокина IFN- γ , IL-17 и IL-4, карактеристичних за Th1, Th17 и Th2 ћелије, респективно, проточном цитофлуориметријом показала је да CORM-A1 испољава имуномодулаторно дејство тако што фаворизује диференцијацију Th2 ћелија, а смањује диференцијацију Th1 и Th17 ћелија. У основи ових ефеката CORM-A1 била је смањена експресија транскрипционог фактора ROR γ T, транскрипционог фактора одговорног за развој Th17 ћелија.

У другом делу испитани су терапијски ефекти CORM-A1 у *in vivo* моделу DT1 код високосродног осетљивог соја C57BL/6 мишева којима је болест индукована давањем ВМДС. Показано је да примена CORM-A1 у раном и касном профилактчком, као и терапијском начину давања спречава развој хипергликемије изазване давањем ВМДС. Анализа хистолошких пресека панкреаса показала је смањену инфилтрацију имунских ћелија у панкреас и следствено смањено оштећење острваца изазвано деловањем РОС и РНС, што говори у прилог о заштитним ефектима CORM-A1. Такође, давање донора СО у раном профилактчком режиму сачувало је функционалност β ћелија измерену секрецијом инсулина.

У трећем делу истраживања приказани су резултати *ex vivo* анализе промена у раној фази болести, 10-ог дана након индукције болести код мишева који су били изложени раном профилактчком третману. Показано је да CORM-A1 смањује продукцију про-инфламаторних цитокина од стране имунских ћелија на системском нивоу, уз истовремено повећање продукције цитокина IL-10. Такође примена донора СО смањује проценат М1 макрофага, као и продукцију РОС и РНС у перитонеумској шупљини. Мишеви који су примали ВМДС + CORM-A1 имали су смањен одговор Th1 и Th17 ћелија у слезини и повећани одговор Th2 ћелија у ПДЛЧ, као и повећану количину транскрипционог фактора FoxP3 по ћелији у Treg ћелијама. Третман ВМДС + CORM-A1 смањено је улазак М1 макрофага, Б лимфоцита, као и CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцита у панкреас. Такође, у инфилтратима панкреаса био је запажен већи проценат Th2 ћелија уз истовремену смањену заступљеност Th1 ћелија. У основи запажених имуномодулаторних ефеката CORM-A1 била је смањена количина транскрипционог фактора p-STAT4, који је укључен у развој Th1 ћелија, али није било ефеката на транскрипционе факторе STAT1 (Th1 ћелије), GATA-3 (Th2 ћелије) и ROR γ T (Th17 ћелије).

У четвртом делу истраживања испитано је дејство CORM-A1 на панкреасна острвца и ћелије инсулинома пореклом из миша (MIN6) и пацова (RINm5F) у *in vitro* про-инфламаторним условима. Примена донора СО редуковала је смрт острваца, MIN6 и

RINm5F ћелија изазвану цитокинима $IFN-\gamma+TNF+IL-1\beta$. У основи анти-апоптогског дејства CORM-A1 била је смањена количина цитохрома c и мања активација егзекуторске каспазе-3, док заштитно дејство CORM-A1 није обухватало сигнални пут МАП киназа. Цитопротективни ефекти били су поништени када је примењена инактивна форма CORM-A1 (iCORM-A1), која не отпушта CO, или хемоглобин, који је хватач CO и поништава његово дејство.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња на критички начин сагледава добијене резултате у светлу до сада објављене литературе о улози CO у модулатији различитих аутоимунских и инфламаторних болести, као што је ДТ1. Она полази од анти-дијабетогених ефеката испитиваних режима CORM-A1 у моделу ДТ1, потом дискутује о имуномодулаторним ефектима CORM-A1 на различитим имунским ћелијама које су укључене у патогенезу ДТ1 у *ex vivo*, као и у *in vitro* условима. На крају разматра цитопротективне ефекте на нивоу циљних ћелија, β ћелија панкреаса, у *in vitro* условима.

Навођењем одговарајућих референци из литературе показано је да се резултати који се односе на ефекте донора CO на клиничке параметре болести уклапају у слику о улози NO-1/CO у спречавању или ублажавању клиничке слике ДТ1. Детаљно је дискутовано имуномодулаторно дејство CORM-A1 на различите имунске ћелије и продукцију њихових медијатора са посебним аспектом на диференцијацију помоћничких Т лимфоцита. Износи и могуће објашњење за запажене разлике у потенцирању Th1 и Th17 одговора у слезини, и Th2 одговора у ПДЛЧ, које се огледа у томе да су ефекти CORM-A1 на развој Th ткивно специфични, као и да је могуће да овај агенс своје дејство остварује модулатијом миграторних способности лимфоцита, као што је експресија адхезивних молекула и хемокина који усмеравају специфично кретање ћелија. У складу са познатом литературом анализира запажене ефекте донора CO на диференцијацију Th ћелија у слезини и ПДЛЧ, без утицаја на дистрибуцију макрофага, Т и Б лимфоцита, и закључује да CO испољава ефекте на низводне фазе имунског одговора, као што је диференцијација помоћничких Т ћелија. Како је примена донора CO утицала на секрецију репрезентативног цитокина Th17 ћелија, али не и на заступљеност ових ћелија *ex vivo*, за разлику од налаза у *in vitro* истраживањима, кандидаткиња описује могућа објашњења за запажене ефекте. Једно могуће објашњење лежи у разликама у условима у којима се изводе *ex vivo* и *in vitro* истраживања. Друго могуће објашњење дискутује у складу са литературним подацима о сличностима и разликама у развојном путу Th17 и Treg лимфоцита, те претпоставља да

нема утицаја на заједнички прекурсор ових ћелија. У дискусији су описани и молекулски механизми укључени у диференцијацију Th ћелија, поткрепљени одговарајућим референцама. Запажени имуномодулаторни ефекти поклапају се са литературним подацима о улози NO-1/CO у модулатији различитих имуноинфламаторних и аутоимунских болести, укључујући ЕАЕ, сепсу, акутни панкреатитис, као и трансплантацију органа.

Даље се дискутује о протективним ефектима CORM-A1 на нивоу панкреасних острваца и β ћелија. Нарочито је описана улога донора CO у заштити од смрти острваца и β ћелија изазваној про-инфламаторним цитокинима. Узимајући у обзир познате податке о дејству CO на различите типове ћелија, кандидаткиња је детаљно продискутовала молекулске механизме укључене у анти-апоптотске ефекте донора CO коришћеног у дисертацији. Закључено је да је протективно дејство CORM-A1 на нивоу панкреасних острваца због смањене количине про-апоптотског молекула цитохрома c и следствене мање активације каспазе-3, а продискутовано је одсуство активације сигналног пута MAP киназа.

У поглављу **Закључци** кандидаткиња јасно и прегледно износи више закључака који су произашли из резултата истраживања докторске дисертације, уз општи закључак да протективни ефекти донора CO, CORM-A1, у моделу ДТ1 укључују имуномодулаторне и цитопротективне ефекте. CORM-A1 модулише имунски одговора ћелија које учествују у патогенези болести у смеру анти-инфламаторног одговора вођеног Th2 ћелијама, а смањује Th1 и Th17 одговор. Такође, третман агенсом који ослобађа CO спречава улазак имунских ћелија у циљно ткиво, панкреас. Поред тога, испољава и директно анти-апоптотско дејство на нивоу панкреасних острваца и β ћелија, у *in vitro* условима, модулатијом про-апоптотских молекула.

У поглављу **Литература** дата је опсежна листа са 155 библиографских јединица релевантним по избору и броју, уз навођење савремених литературних података.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Nikolic I**, Saksida T, Mangano K, Vujcic M, Stojanovic I, Nicoletti F, Stosic- **M21** Grujicic S. Pharmacological application of carbon monoxide ameliorates islet-directed autoimmunity in mice via anti-inflammatory and anti-apoptotic effects.

Diabetologia 2014; 57(5): 980-90.

2. **Nikolic I**, Vujicic M, Stojanovic I, Stosic-Grujicic S, Saksida T. Carbon-monoxide releasing molecule-A1 inhibits Th1/Th17 and stimulates Th2 differentiation in vitro. **M23**
Scandinavian Journal of Immunology 2014; 80(2): 95-100.

B3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Nikolić I**, Saksida T, Stošić-Grujičić S. A novel carbon monoxide-releasing molecule ALF421 attenuates the development of autoimmune diabetes in mice induced by multiple low doses of streptozotocin. 3rd EFIS-EJI South East European Immunology School (SEEIS2011), Arandelovac, Serbia, 1-4 October 2011; **M34**
2. Stosic-Grujicic S, **Nikolic I**, Saksida T, Nicoletti F. A novel carbon monoxide-releasing molecule ALF421 attenuates the development of autoimmune diabetes in mice induced by multiple low doses of streptozotocin. European Congress of Immunology, Glasgow, Scotland, 5-8 September 2012, Immunology, 137 (Suppl. 1), 654; **M34**
3. Stosic-Grujicic S, **Nikolic I**, Vujicic M, Saksida T, Nicoletti F, Stojanovic I. Carbon monoxide (CO) as a novel approach for treatment of islet-directed autoimmunity. 15th ICI 2013 Immunitas vis naturae, Milan, Italy, 22-27 August 2013, Book of Abstracts p695; **M34**
4. **Nikolic I**, Saksida T, Stojanovic I, Nicoletti F, Stosic-Grujicic S. Carbon monoxide-releasing molecule CORM-A1 attenuates the development of autoimmune diabetes in mice induced by multiple low doses of streptozotocin. 15th ICI 2013 Immunitas vis naturae, Milan, Italy, 22-27 August 2013, Book of Abstracts p891; **M34**
5. **Nikolic I**, Saksida T, Vujicic M, Stojanovic I, Nicoletti F, Stosic-Grujicic S. Carbon monoxide-releasing molecule CORM-A1 ameliorates islet-directed autoimmunity in mice. 49th EASD Annual Meeting, Barcelona, Spain, 23-27 September 2013, Diabetologia (2013) 56: (Suppl 1) S228; **M34**
6. **Nikolic I**, Saksida T, Vujicic M, Stojanovic I, Nicoletti F, Stosic-Grujicic S. *In vitro* immunomodulatory effects of carbon monoxide-releasing molecule CORM-A1. 10th Spring School on Immunology, Ettal, Germany, 9-14 March 2014, Book of Abstracts: 62. **M34**

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Николић И**, Вујичић М, Саксида Т, Николети Ф, Стојановић И, Стошић-Грујичић С. Угљен моноксид (СО) – нови молекул у третману аутоимуности усмерене ка панкреасним острвцима. Други Конгрес, Живот са слободним радикалима, Српско друштво за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију, Ниш, 28. септембар 2013, Књига сажетака, с57. **М64**
2. **Николић И**, Вујичић М, Саксида Т, Николети Ф, Стојановић И, Стошић-Грујичић С. Угљен моноксид (СО) – потенцијални приступ у третману аутоимунског дијабетеса. 8. Српски конгрес о шећерној болести, Београд, 10-13. новембар 2013, Књига сажетака, с50. **М64**
3. **Николић И**, Саксида Т, Вујичић М, Стојановић И, Стошић-Грујичић С. Улога донора угљен монооксида CORM-A1 у модулацији експериментално индукованог дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева. Дан имунологије 2014, Друштво имунолога Србије, Београд, 29. април 2014. **М64**

Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација кандидаткиње **Иване Г. Николић** под насловом „Улога донора угљен-монооксида CORM-A1 у модулацији експериментално индукованог дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева” представља оригиналан научни рад у области имунологије и уже, истраживање фармаколошке модулације ДТ1 применом донора СО, CORM-A1, у којој су успешно испуњени постављени циљеви студије. С обзиром на то да ДТ1 настаје услед унуштавања β ћелија панкреаса од стране имунских ћелија, све више се истражују нови терапијски приступи који би спречили или успорили покретање аутоимунског одговора или заштитили β ћелија од разарања. Контролисано отпуштање СО би могло представљати користан терапијски приступ за третман ДТ1, јер својим имуномодулаторним карактеристикама штити од развоја инфламације, док цитопротективне особине СО спречавају оштећење β ћелија панкреаса. Поред креирања нове терапије, фармаколошко модулисање аутоимунских поремећаја, као што је ДТ1, применом донора СО даје увид и у патогенезу болести.

Ова докторска дисертација показује самосталност кандидаткиње у планирању и

експерименталном извођењу истраживања. Критички приступ разматрању и тумачењу резултата указује да кандидаткиња добро познаје научну област проблематике обрађене у овој дисертацији. Резултати ове дисертације објављени су у два научна рада у реномираним научним часописима. У овим радовима Ивана Г. Николић је први аутор. На основу свега наведеног, комисија са задовољством констатује да је имала прилику да анализира оригиналан научни допринос младог истраживача. Имајући у виду квалитет докторске дисертације кандидаткиње Иване Г. Николић „Улога донора угљен-моноксида CORM-A1 у модулатији експериментално индукованог дијабетеса типа 1 код C57BL/6 мишева”, допринос ове дисертације о расветљавању механизма модулатије ДТ1 применом CORM-A1, број и квалитет објављених радова и перспективу даљих истраживања, као и креативност, интелектуалне капацитете и личне квалитете кандидаткиње, 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:

др Тамара Саксида, научни сарадник, Институт
за биолошка истраживања „Синиша
Станковић“, Универзитет у Београду

др Милена Катрановски, редовни професор,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

др Станислава Стошић-Грујичић, научни
саветник, Институт за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

У Београду, 26.8.2014. године.