

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga Interleukina-23 u prevremenom razvoju emfizema plu a me u HIV-1 pozitivnim puša ima“

kandidata dr Igor Ž. Barjaktarevi a,

zaposlenog na Medicinskom Fakultetu u Los An elesu, Univerziteta u Kaliforniji (UCLA). Mentor je Prof dr Marija Mostarica Stojkovi , komentor je Prof. dr Robert Kaner

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branislava Milenkovi , redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr Tanja Jovanovi , redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Djordje Miljkovi , nau ni savetnik, Univerzitet u Beogradu, Institut za biološka istraživanja „Siniša Stankovi “

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Igor Barjaktarevi a napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 4 tabele, 29 slika i 1 shema. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je opisan fenomen preuranjenog razvoja emfizema plu a me u HIV-1 pozitivnim puša ima. Ovaj fenomen je poznat ve duži niz godina, a tokom poslednjih godina, kako je HIV-1 infekcija, uz koriš enje visoko aktivne antiretroviralne terapije, postala

hroni na bolest, rani razvoj emfizema me u HIV pozitivnim osobama je postao sve više o igledan. U uvodu je autor dalje razradio patofiziološku, biohemojsku i molekularno – biološku etiologiju emfizema tj hroni ne obstruktivne bolesti plu a (COPD) i HIV infekcije, pre svega u plu noj mikrosredini. U ovom delu je razra ena i definisana uloga balansa izme u proteinaza i antiproteinaza u razvoju emfizema, zatim uloga alveolarnih makrofaga u obe bolesti, kao i uloga ostalih inflamatornih elija, zatim specifi nog i nespecifi nog sistema imunosti, sa posebnim osvrtom na zna aj Th-17 imunog odogovora i ulogu IL-23 u ovom odgovoru. U ovom delu, tako e su prikazani podaci koji ukazuju na poja ano prisustvo metaloproteinaza (MMP) u supernatantima lavaža HIV-1 pozitivnih puša a sa ranim emfizemom plu a i postavljeno je pitanje citokinskog profila te nosti koja oblaže epitel plu a koji bi mogao da bude uzrok povišenja nivoa metaloproteinaza me u ovim osobama .

Ciljevi rada su precizno definisani i fokusirani su na istraživanje etiologije i molekularno-biološke osnove ranog razvoja emfizema plu a me u HIV-1 pozitivnim puša ima i ulogu Th-17 imunog odgovora u njegovom razvoju. Kao jedan od prvih ciljeva navedena je potreba za utvr ivanjem razlika u citokinskim profilu razli itih puša kih fenotipova u zavisnosti od prisustva ranog emfizema ili HIV-1 statusa. Jedan od glavnih ciljeva predstavlja utvr ivanje etiologije prisustva povišenih koncentracija MMP-9 u plu ima HIV-1 pozitivnih puša a sa ranim emfizemom plu a kao i utvr ivanje uloge IL-23 u ovom fenomenu.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o translacionoj studiji koja uklju uje višegodišnju analizu promena u plu noj mikrosredini me u puša ima koja je ra ena na Institutu za Genetiku Univerziteta *Weill Cornell Medical College* u Njujorku, SAD. Detaljno je opisana selekcija kandidata za u eš e u studiji, kao i kriterijumi za uklju enje u ili isklju enje iz studije. Ova studija je odobrena je od strane Odbora za nadgledanje klinickog istraživanja *Weill Cornell* Univerziteta i sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja u studiju. Za potrebe studije ispitanici su prošli niz testova koji uklju uju uzimanje detaljne anamneze, laboratorijske nalaze analize krvi, testove plu ne funkcije, elektrokardiogram, radiološke studije plu a kao i serijske bronhoskopije uz koriš enje kontrolisane anestezije pri kojima su uzimani uzorci proksimalnih i distalnih epitela disajnih puteva i primenjen bronhoalveolarni lavaž distalnih disajnih puteva.

Rezultati istraživanja su detaljno opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Poglavlje sadrži 20 podnaslova u kojima su diskutovani rezultati ponaosob uz prikazivanje slika ili tabela koje pojašnjavaju opisane rezultate. Statistička analiza rezultata je pravilno obavljena i predstavljena u tekstu i grafici, u slikama i tabelama.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 154 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Putem multicitokinske analize, analizirani su supernatanti bronhoalveolarnog lavaža 5 različitih fenotipskih grupa: HIV-1 negativnih nepuša, HIV-1 negativnih puša, a bez evidentnih poremećaja disajnih puteva, HIV-1 negativnih puša sa ranim emfizemom pluća, HIV-1 pozitivnih nepuša i HIV-1 pozitivnih puša sa ranim emfizemom pluća. Pored pojačane ekspresije inflamatornih citokina u plućima pušača zaraženih HIV-1 virusom, povišene vrednosti Th-17 indukovanih citokina, pre svega interleukina IL-23 predstavljaju zajedničku karakteristiku HIV-1 pozitivnih nepuša, HIV-1 pozitivnih puša sa ranim emfizemom pluća i HIV-1 negativnih puša sa ranim emfizemom pluća. Relativna ekspresija IL-23 gena u alveolarnim makrofagima HIV-1 pozitivnih osoba je povišena u odnosu na HIV-1 ispitanike, i značajno je veća u AM HIV-1 pozitivnih puša sa ranim emfizemom pluća. Akutna infekcija HIV-1 virusom *in vitro* dovodi do pojačane ekspresije IL-23 u HIV-1 negativnim AM. Stimulacija kultura AM sa IL-23 dovodi do pojačane ekspresije MMP-9 gena i pojačane koncentracije MMP-9. Obzirom da AM zdravih osoba ne ekspimiraju receptor IL-23R, činjenice da kulture adherencijom-prištićeni makrofaga sadrže izvestan procenat T limfocita i da dodavanje T limfocita pojačava produkciju MMP-9, zajedno ukazuju da efekat IL-23 na pojačano lučenje MMP-9 može biti indirektan i da zahteva učestvovanje T limfocita u ovom procesu. Uticaj IL-23 na MMP-9 je jedan od mogućih mehanizama koji dovode do ranog razvoja emfizema pluća i ukazuje na moguć i uticaj Th-17 indukovanog imunog odgovora u razvoju ovog fenomena.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pregled Literature korišćenje u pripremi disertacije pokazuje da je za pripremu hipoteza i izvoda rada bio neophodan širok dijapazon naučnih radova po ev od kliničkih istraživanja u oblasti emfizema pluća i HIV-1 infekcije preko brojnih translacionih istraživanja u oblasti imunologije plućnih bolesti, sve do prekliničkih istraživanja uloge Th-17 imunog odgovora u patologiji pluća. Literatura je zasnovana na radovima listiranim na www.pubmed.org, korišćene publikacije su adekvatne i nezastarele, a na in citiranja je Vankuver (brojani).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- Barjaktarevic I, Crystal R.G, Kaner R, *The Role of Interleukin-23 in the Early Development of Emphysema in HIV1+ Smokers*. Journal of Immunology Research, 2016, *rad u štampi*
- Barjaktarevic, I., et al., *Diffusing capacity for carbon monoxide correlates best with tissue volume from quantitative CT scanning analysis*. Chest, 2015. **147**(6): p. 1485-93.
- Cooper, C.B. and I. Barjaktarevic, *A new algorithm for the management of COPD*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(4): p. 266-8.
- Barjaktarevic, I., et al., *Inhibitory role of IFN-gamma-inducible lysosomal thiol reductase in T cell activation*. J Immunol, 2006. **177**(7): p. 4369-75.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija: „Uloga Interleukina-23 u prevremenom razvoju emfizema pluća i me u HIV-1 pozitivnim pušačima“ dr Igora Ž. Barjaktarevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju prevremenog razvoja pluća u populaciji obolelih od HIV-a. Ovaj rad stavlja novo svetlo na ulogu Th-17 imunog odgovora i sprege sistema urođene i stećene imunosti u hroničnim plućnim oboljenjima uzrokovanim pušenjem i infekcijom HIV-om. Rad je urađen prema svim principima naučnog istraživanja. Studija je adekvatno strukturirana, odobrena od strane nadeležnih institucija i izvedena u skladu sa etičkim standardima. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Ž Barjaktarevi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.07.2016.

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Branislava Milenkovi

Prof dr Marija Mostarica Stojkovi

Prof. dr Tanja Jovanovi

Djordje Miljkovi , nau ni savetnik
