

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 13.04.2018. године, прихваћен је извештај ментора проф. др Гордане Матић и др Весне Мартиновић о урађеној докторској дисертацији Софије М. Јовановић Стојанов, истраживача сарадника у Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, под насловом **“Карактеризација структуре и функције HMGB1 протеина у јетри пацова током експериментално изазваног дијабетеса типа 1”** и одређена је комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу проф. др Гордана Матић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Весна Мартиновић, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" Универзитета у Београду и др Илијана Григоров, научни саветник Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" Универзитета у Београду.

Након прегледа урађене докторске дисертације кандидаткиње Софије Јовановић Стојанов, комисија подноси Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Софије М. Јовановић Стојанов под насловом **“Карактеризација структуре и функције HMGB1 протеина у јетри пацова током експериментално изазваног дијабетеса типа 1”** је урађена у Одељењу за молекуларну биологију Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" Универзитета у Београду, уз финансијску подршку Министарства за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије, на пројекту 173020.

Докторска дисертација садржи 192 стране. Подељена је на седам уобичајених поглавља: **Увод** (38 страна); **Хипотеза и циљеви истраживања** (2 стране); **Материјал и методе** (26 страна); **Резултати** (51 страна); **Дискусија** (19 страна); **Закључци** (3 стране); **Литература** (30 страна). Дисертација садржи 40 слика (5 у поглављу Увод, 3 у поглављу Материјал и методе, 31 у поглављу Резултати и 1 у поглављу Дискусија), и 5 табела (1 у поглављу Материјал и методе и 4 у поглављу Резултати). У поглављу Литература су цитиране 344 библиографске јединице. Дисертација садржи и Сажетке на српском и енглеском језику, Информације о менторима и члановима комисије, Захвалницу, Садржај, као и Листу скраћеница. На крају дисертације приложена су следећа документа: Биографија аутора, изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

Анализа докторске дисертације:

У поглављу **Увод** кандидаткиња Софија Јовановић Стојанов даје јасан и систематичан преглед података из научне литературе који се односе на проблематику докторске дисертације У Уводу кандидаткиња најпре указује на значај изучавања ендогених молекула, DAMPs (енг. Damage-associated molecular patterns), или алармина који

индукују и појачавају сигналне путеве имунског система и укључени су у патогензу разних обољења. Ови молекули су конститутивно експримирани и ослобађају се у случају оштећења ткива. Иако ослобођени молекули алармина подстичу активацију имунског система и обнављање ткива, у случају значајнијих оштећења и хроничне инфламације може доћи до прекомерног и штетног имунског одговора услед непрекидног ослобађања ових молекула. Потом је дат преглед литературних података који се односе на протеин HMGB1 (енгл. High mobility group box 1) који је типичан представник DAMP молекула. Првобитно је окарактерисан као ДНК-везујући протеин са улогом у организацији хроматинске структуре и транскрипцији, али показано је да HMGB1 може бити присутан и у ванћелијској средини где, примарно, има улогу проинфламаторног цитокина и активатора имуног система. Промене његове унутарћелијске локализације зависе од типа ћелије, ткива и стрес сигнала. Локализација HMGB1, а тиме и његове функционалне особености, у великој мери зависе од присутних посттранслационих модификација типа ацетилације, фосфорилације, АДП-рибозилације, метилације, и оксидације. Његова количина варира у различитим ткивима, а његов недостатак у панкреасу и јетри доводи до повећане осетљивости експерименталних животиња на исхемију и сепсу. Детаљно су описани пасивни и активни начини ослобађања HMGB1 протеина из стресираних/активираних ћелија посредством различитих молекула, пре свега реактивних кисеоничних врста, јона калцијума, азот монооксида и инфламазома. Приказани су механизми деловања ванћелијског HMGB1 као сигналног молекула, који укључују његове интеракције са рецепторима типа RAGE и TLR и активацију сигналних путева MAPK/NF- κ B, MyD88/NF- κ B и CDC42/Rac у имуним ћелијама. Истакнуто је да још увек нема довољно налаза о механизмима преко којих HMGB1 индукује одговор у неимуним ћелијама. Потом је дат приказ улога овог протеина у процесима инфламације, имунског одговора, миграције, инвазије, пролиферације, диференцијације, антимикробне одбране и регенерације ткива. Клиничка, и истраживања на експерименталним моделима показала су да ванћелијски HMGB1 има значај у развоју сепсе, акутног респираторног синдрома, инфаркта миокарда, хепатитиса Б, али и у патогенези аутоимуних поремећаја као што је дијабетес тип 1 (ДТ1). Кандидаткиња нас потом упознаје са општим карактеристикама дијабетеса и његовим поделама. Описани су начини и значај продукције реактивних кисеоничних врста и улога оксидативног стреса и хроничне инфламације у настанку ткивних оштећења, губитка функционалности ћелија и дијабетичних компликација. Посебан нагласак стављен је на јетру која представља један од циљних органа деловања инсулина и трпи последице поремећаја метаболизма глукозе. Кандидаткиња је документовала да је све више истраживања која повезују присуство слабе хроничне инфламације са оштећењем јетре у дијабетесу типа 1 и 2, и због тога истакла важност истраживања дијабетесом индукованих сигналних путева који одржавају инфламацијско окружење као и истраживања, до сада, недовољно познатих улога ванћелијског HMGB1 протеина у овим процесима. На овај начин би био дат допринос изучавању сигналних улога HMGB1 протеина у неимуним ћелијама и његовој карактеризацији као потенцијалне мете терапеутског деловања.

Имајући у виду изнете податке из литературе, у поглављу **Хипотеза и циљеви истраживања** представљена је **Хипотеза** према којој, у дијабетесу, HMGB1 протеин може бити хронично секретован из хепатоцита у одговор на стресогене сигнале и ћелијска оштећења, те самим тим може представљати важан паракрини медијатор дисфункције јетре. Хипоинсулинемија и хипергликемија које настају током дијабетеса, узрокују појаву метаболичког и оксидативног стреса које прати стање хронично слабе

инфламације, што све заједно доприноси настанку и прогресији дегенеративних поремећаја јетре и њеној дисфункцији. Ослобађању HMGB1 из стресираних хепатоцита требало би да претходи његова транслокација из једра у цитоплазму посредована структурним модификацијама. У условима оксидативног стреса, овај редокс-сензитиван протеин би могао бити оксидован и, као такав, посредством својих интеракција са рецептором TLR4, могао би покретати различите унутарћелијске сигналне путеве који воде продукцији проинфламацијских цитокина, инфламацији, апоптози или пролиферацији. У складу са Хипотезом постављен је **Општи циљ** истраживања који се односи на праћење понашања HMGB1 протеина у ћелијама јетре пацова са експериментално изазваним дијабетесом тип 1 и испитивање његовог учешћа у патолошким променама јетре. За непосредне **Циљеве** истраживања одређено је да се, на модел систему дијабетеса тип 1, изазваном ињектирањем једнократне дозе стрептозотоцина, у временском периоду са најизраженијим степеном оксидативног стреса, инфламације и структурних промена у јетри, код мужјака пацова соја Wistar, испитају: субћелијско и ванћелијско присуство протеина HMGB1; присуство структурних модификација; интеракције ванћелијског HMGB1 протеина са TLR4 рецептором ћелија јетре и њихов допринос у активацији проинфламацијских сигналних путева и продукцији проинфламацијских цитокина и акутно-фазних протеина; допринос HMGB1/TLR4 осе антиоксидативној одбрани кроз утицај на регулацију експресије антиоксидативних ензима; утицај HMGB1/TLR4 осе на регенеративни капацитет јетре деловањем на циклин D1/p21 пут и утицај смањења нивоа ванћелијског HMGB1 у јетри, третманом дијабетичних пацова антиоксидансом мелатонином или третманом инхибитором његове секреције - етил пируватом, на инфламацијски, оксидативни, регенеративни капацитет јетре и оштећења.

У поглављу **Материјал и методе** прво је дат је преглед супстанци којима су рађени третмани мужјака соја Wistar, као и формиране експерименталне групе. Модел експерименталног дијабетеса типа 1 индукован је интраперитонеалном ињекцијом стрептозотоцина (65 mg/kg). Хронично смањење нивоа оксидативног стреса код једне групе дијабетичних пацова изазвано је свакодневним интраперитонеалним ињектирањем мелатонина (0.2 mg/kg). Смањење активне секреције HMGB1 протеина код друге групе дијабетичних пацова, изазвано је свакодневним ињектирањем етил пирувата (80 mg/kg) почевши од десетог дана од индукције дијабетеса. Затим су детаљно описане све коришћене биохемијске и молекуларно-биолошке методе. Оне су обухватале: методе за биохемијску анализу серума (одређивање концентрације глукозе, активности серумских аминотрансфераза (*AST*, *ALT*), ензимски имуноесеј за одређивање серумске концентрације инсулина); спектрофотометријске методе за одређивање параметара оксидативног статуса јетре (одређивање нивоа водоник пероксида, супероксид анјон радикала, малондиалдехида, активности ензима каталазе, супероксид дисмутазе и глутатион-С-трансферазе); „комет“ анализу као метод за одређивање степена ДНК оштећења; праћење патолошких промена на бојеним хистолошким препаратима, изолацију различитих протеинских фракција ћелије и одређивање квантитативних и квалитативних промена протеина у укупним хомогенатима, једарној (хроматинској) и цитоплазматској фракцији, једнодимензионалном и дводимензионалном гел електрофорезом и имуноблот анализом. За испитивања протеин-протеин интеракција коришћена је метода ко-имунопреципитације и имунохистохемијске детекције на хистолошким препаратима. За детекцију посттранслационих модификација протеина, коришћене су методе за изолацију глико- и фосфопротеина. На крају овог поглавља описане су статистичке методе за обраду резултата.

Поглавље **Резултати** је ситематично организовано у одељке према врсти добијених експерименталних података, кроз прегледне табеле и слике и уз адекватну статистичку обраду. У прва два одељка **Резултата** дати су биохемијски, оксидацијски и инфламацијски статуси животиња, као и структурне и функционалне промене у јетри пацова са експериментално изазваним дијабетесом тип 1 у периоду од 8 недеља. Утврђено је увећано присуство оштећења на ДНК у ћелијама јетре, увећано присуство супероксид анјон радикала, водоник пероксида и липидне пероксидације, смањена активност ензима оксидативног стреса, увећан степен инфламације виђен кроз увећано присуство проинфламацијских цитокина TNF- α и IL-6 и акутно-фазног протеина Нр у укупним хомогнатима јетре. Све ове промене прати увећање присуства HMGB1 протеина у серуму и ткиву јетре. Већина резултата истраживања биохемијских, оксидацијских и инфламацијских параметара у серуму и јетри пацова са дијабетесом тип 1, као и резултати хистолошке анализе ткива јетре, анализе ДНК оштећења и анализе присуства HMGB1 протеина, указују да су најизраженије промене уочене у узорцима четврте недеље дијабетеса, па су за даља истраживања у вези са структурним и функционалним особинама HMGB1 у дијабетесу коришћени узорци тих животиња. У трећем одељку **Резултата** приказане су промене унутарћелијске локализације HMGB1 протеина и на њему присутне структурне модификације. Имунохистохемијском анализом ткивних препарата јетре пацова са дијабетесом, која је потврђена имуноблот анализом цитоплазматског, једарног и хроматинског екстракта ћелија јетре показано је значајно увећање нивоа HMGB1 протеина у цитоплазми и у хроматинској фракцији, као и његово смањено присуство у растворној једарној фракцији. Како функције HMGB1 зависе од његове ћелијске локализације и бројних посттранслационих модификација којима овај протеин подлеже, анализирани су најпре промене у присуству HMGB1 изоформи у ћелијама јетре у дијабетесу, а затим потенцијална модификованост HMGB1 протеина ацетилацијом, фосфорилацијом, и гликозилацијом. Присуство већег броја изоформи детектовано је и у једру и у цитоплазми ћелија, с тим да током дијабетеса долази до квалитативних и квантитативних промена на рачун увећања присуства појединих изоформи у цитоплазми. Ове промене су у корелацији са структурним модификацијама HMGB1 протеина. Показано је да је код пацова са дијабетесом цитоплазматски HMGB1 истовремено увећано ацетилисан, фосфорилисан и OGlсNAc гликозилован и да су ове модификације највероватније одговорне за његово задржавање у цитоплазми и потом излазак из ћелија. У четвртом одељку најпре је анализиран ефекат мелатонина и етил пирувата на смањено ванћелијско присуство HMGB1 протеина а потом и њихови протективни ефекти на јетру дијабетичних пацова кроз анализу хистолошких препарата јетре и оксидацијски статус. У случају етил пирувата испитиван је његов утицај и на инфламацијски статус пацова са дијабетесом. Оба ова третмана довела су код дијабетичних пацова до смањеног изласка HMGB1 из једра, као и смањења његовог нивоа у цитоплазми ћелија, у хомогенату јетре и у серуму. Ове промене су у корелацији са побољшањем општег стања јетре дијабетичних пацова виђеног кроз нормализацију њене структуре, смањеног присуства ДНК оштећења, као и маркера оштећења ALT и AST у серуму, кроз бољу антиоксидативну одбрану, регенерацију и слабије присутну инфламацију. Из приказаних резултата произилази да перманентно увећање присуства HMGB1 протеина у ванћелијској средини доприноси увећаној присутности оксидативног стреса и инфламације у јетри пацова са дијабетесом тип 1. Како би се утврдили молекуларни механизми његовог деловања, у наредном делу четвртог одељка приказани су резултати у вези са интеракцијама HMGB1 и TLR4 рецептора и активације MAPK/NF- κ B p65 и JAK1/STAT3 сигналних путева, одговорних за увећану продукцију TNF- α , IL-6 и Нр. Показано је да је ниво ванћелијског HMGB1 и ниво HMGB1/TLR4 интеракција у

корелацији са активношћу испитиваних сигналних путева и продукцијом TNF- α , IL-6 и Нр. Истовремено, активност HMGB1/TLR4 осе редукује једарно присуство и антиинфламаторну и антиоксидативну активност Nrf2 транскрипционог фактора, виђену кроз одржавање присуства NF- κ B p65 у једру и смањену продукцију антиоксидативних ензима каталазе и хем-оксигеназе 1. У последњем делу четвртог одељка описан је допринос HMGB1/TLR4 осе регенеративном капацитету јетре у дијабетесу тип 1. Хистолошка анализа ткивних пресека јетре указала је на присуство регенерације како у јетри дијабетичних пацова, тако и у јетри дијабетичних пацова третираних мелатонином или етил пируватом. Да би се упоредили капацитети регенерације рађене су имуноблот анализе протеина p53 који услед оштећења на ДНК индукује експресију гена за p21, што доводи до заустављања ћелијског циклуса. Истовремено је имуноблот анализом испитан ниво циклина D1 који регулише прелазак G1 у S фазу ћелијског циклуса. Приказани резултати говоре да увећана активност HMGB1/TLR4 осе корелише са увећаним присуством p53 и p21, али и циклина D1 у дијабетичној јетри. Третмани мелатонином или етил пируватом, којима се смањује ванћелијски ниво HMGB1, снижавају ниво p53 и p21, а истовремено повећавају присуство циклина D1, што наводи на закључак да висок ниво ванћелијског HMGB1 доприноси стишавању регенеративног капацитета јетре у дијабетесу тип 1.

У поглављу **Дискусија** су у светлу резултата и података из доступне литературе дати критички осврти на добијене резултате. Кандидаткиња најпре коментарише значај присутних постраслационих модификација на HMGB1 протеину у условима дијабетеса типа 1. Ацетилација и фосфорилација овог протеина су разматране у светлу њиховог утицаја на прелазак HMGB1 из једра у цитоплазму. Посебан осврт дат је O-GlcNAc гликозилацији HMGB1 у условима дијабетеса, обзиром да нема много података везаних за овај тип модификације на овом протеину, иако она показује сложену динамичку интеракцију са фосфорилацијом. У светлу потенцијалне улоге O-GlcNAc гликозилације, дискутован је њен допринос задржавању HMGB1 у цитоплазми ћелија јетре са дијабетесом и његовој стабилизацији. Истакнуто је да детектоване структурне модификације на HMGB1 указују на сложеност и разноврсност механизма којима је модулисана како функција и транслокација, тако вероватно и стабилност и интеракција HMGB1 протеина са различитим молекулима у одговору на стресогене сигнале у дијабетесу. С тим у вези дискутована је могућа оксидација HMGB1, обзиром да је он редокс-сензитиван протеин који као такав испољава јак афинитет везивања за TLR4 рецепторе за које је кандидаткиња показала да су експримирани у дијабетичној јетри, и да су увећано присутне интеракције овог рецептора са ванћелијским HMGB1 протеином. Потом је дискутован допринос активираних HMGB1/TLR4 осе у продукцији проинфламаторних цитокина и акутно-фазног протеина хаптоглобина преко активације MAPK/NF- κ B p65 и JAK1/STAT3 сигналне каскаде. Наводи се да TNF- α и IL-6, ослобођени под утицајем HMGB1, механизмом позитивне повратне спреге, највероватније подстичу даље ослобађање HMGB1 из ћелија јетре, доводећи на тај начин до појачавања инфламацијског одговора. У тумачењу механизма штетног деловања ванћелијског HMGB1 на јетру током дијабетеса, дискутован је и утицај HMGB1/TLR4 осе на смањено присуство и активност Nrf2 транскрипционог фактора који је одговоран за регулацију гена већине антиоксидативних ензима. Смањујући Nrf2/NF- κ B p65 однос који је кључни елемент који одређује ниво инфламацијског одговора и оксидативни статус ћелија и ткива, прекомерно ослобађање HMGB1 доприноси увећању нивоа оксидативног стреса и стишавању антиинфламацијског потенцијала дијабетичне јетре. Обзиром да неки од проинфламацијских учесника (IL-6, STAT3 и NF- κ B) који се активирају у одговору на HMGB1 могу имати и про- и антиинфламацијско дејство посебан осврт у дискусији дат

је потенцијалној антиинфламаторној улози HMGB1 протеина и разлозима њене неефикасности у дијабетесу. У стању за које је карактеристичан висок ниво ванћелијског HMGB1, антиинфламацијска дејства су очигледно надјачана проинфламацијским, која превладавају као последица стално активираних HMGB1/TLR4 осе. Истовремено, активност ове осе онемогућава ефикасну регенерацију јетре. У тумачењу негативног ефекта HMGB1 протеина на процес регенерације ткива дијабетичне јетре истакнуто је да повећана интеракција HMGB1/TLR4, кроз повећање активности MAP киназа, посебно p38, JNK и ERK утиче на активацију негативног регулатора ћелијског циклуса, p53, који преко p53/p21 сигналног пута инхибира деловање циклина D1. На основу резултата из ове докторске дисертације истиче се разноврсност деловања HMGB1 протеина током дијабетеса и сложеност његовог утицаја на ниво оштећења јетре. Ниво ослобођеног HMGB1, као и функционална интеракција између HMGB1/TLR4, IL-6 и TNF- α сигналних путева, највероватније одређују крајњи исход физиолошких одговора подстакнутих деловањем протеина HMGB1. Третмани дијабетичних пацова са мелатонином или етил пируватом, који су довели до смањења ванћелијског присуства HMGB1 протеина и његових интеракција са TLR4, праћених сниженим нивоима активности MAPK/NF- κ B p65, JAK1/STAT3 и p53/p21 сигналних каскада, недвосмислено су указали да би превенција ослобађања HMGB1 или блокирање HMGB1/TLR4 осе, могли бити ефикасан механизам у циљу успоравања прогресије оштећења јетре.

У поглављу **Закључци**, изведени су јасни и логични закључци проистекли из резултата истраживања. Кандидаткиња је сумирала закључке на следећи начин: Стрептозотоцином изазван ДТ1 код пацова карактерише увећано присуство HMGB1 протеина у серуму и јетри. Ово увећање је у корелацији са оксидативним и инфламацијским статусом организма, као и оксидативним и инфламацијским статусом јетре, у којој присутним ДНК оштећењима и детектованим структурним и функционалним променама. Разлике добијене анализом присуства структурних модификација на једарном и цитоплазматском HMGB1 указују да су у дијабетесу ацетилација, фосфорилација и O-GlcNAc гликозилација највероватније одговорне за активну транслокацију HMGB1 протеина из једра, и/или његово задржавање у цитоплазми и потом излазак из ћелија. Смањење нивоа ванћелијског HMGB1 у јетри, индиректно – третманом дијабетичних пацова мелатонином или директно – третманом етил пируватом, корелише са смањењем нивоа оксидативног стреса у јетри, са смањењем нивоа ДНК оштећења, са стишавањем инфламације и са нормализацијом структуре и функције јетре, што указује да HMGB1 протеин доприноси настанку и/или прогресији оштећења јетре у дијабетесу. Истраживања молекуларних механизма деловања HMGB1 протеина у јетри пацова, указују да у дијабетесу, HMGB1 доприноси одржавању стања хроничне инфламације кроз утицај на увећање продукције проинфламацијских цитокина TNF- α и IL-6 и синтезе акутно-фазног протеина хаптоглобина. Повећан ниво интеракција између HMGB1 и TLR4 у дијабетичној јетри води активацији MAPK/NF- κ B p65 и JAK1/STAT3 сигналних путева, што има за последицу увећање једарног присуства NF- κ B p65 и STAT3 који су кључни транскрипциони активатори гена за TNF- α , IL-6 и хаптоглобин. Подстицањем NF- κ B p65 инфламацијског пута, HMGB1 делује негативно на цитопротективни одговор у јетри пацова са ДТ1 онемогућавањем активности Nrf2 протеина, одговорног за стишавање инфламације и продукцију антиоксидативних ензима. Смањење једарног присуства Nrf2, посредством активације HMGB1/TLR4/MAPK сигналног пута, има за последицу смањење нивоа и активности каталазе, и измењену активност гена за хем-оксигеназу-1. Онемогућавањем одговарајуће продукције и активности ових

антиоксидативних ензима у дијабетесу, HMGB1 доприноси смањеној антиоксидативној одбрани и одржавању стања оксидативног стреса. Присуство двоједарних ћелија на хистолошким препаратима јетре и повишен ниво циклина D1 у њој указују да је у јетри пацова са ДТ1 присутна регенерација. Ипак, како је ниво циклина D1 у дијабетичној јетри значајно нижи у поређењу са оним у јетри дијабетичних пацова третираних етил пируватом или мелатонином, може се претпоставити да је регенеративни капацитет јетре у дијабетесу смањен. Како активирана HMGB1/TLR4 оса води активацији STAT3 и JNK сигналних путева, одговорних за пролиферацију ћелија јетре преко циклин D1/p21 пута, смањење ванћелијског присуства HMGB1 протеина у јетри дијабетичних пацова третираних етил пируватом или мелатонином, има за последицу смањење активације поменутих путева, смањење увећаног присуства негативних регулатора ћелијског циклуса, протеина p53 и p21, и додатно увећање присуства циклина D1. Може се закључити да увећано присуство ванћелијског HMGB1 у дијабетесу посредством рецептора TLR4, негативно утиче на пролиферативни потенцијал ћелија јетре и стишава процес регенерације. Добијени резултати истраживања указују на разноврсност и сложеност утицаја HMGB1 протеина на ниво оштећења јетре. Ниво ослобођеног HMGB1, као и функционална интеракција између HMGB1/TLR4, IL-6 и TNF- α сигналних путева, највероватније одређују крајњи исход физиолошких одговора подстакнутих деловањем HMGB1. Стога би, превенција ослобађања HMGB1 или блокирање HMGB/TLR4 осе, могли бити ефикасан механизам у циљу стишавања инфламације узроковане дијабетесом, увећања капацитета антиоксидативне одбране и регенерације, као и успоравања прогресије оштећења јетре.

Завршно поглавље дисертације садржи листу коришћене **Литературе** која има 344 библиографске јединице, од којих је велики број најновијег датума. Референце су адекватно и на одговарајућим местима цитиране у тексту ове докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Jovanović Stojanov S**, Martinović V, Bogojević D, Poznanović G, Petrović A, Ivanović Matić S, Grigorov I 2018 "Modulation of diabetes-related liver injury by the HMGB1/TLR4 inflammatory pathway" J Physiol Biochem (2018) DOI: 10.1007/s13105-018-0626-0. (M22)

<https://ezproxy.nb.rs:2078/content/pdf/10.1007%2Fs13105-018-0626-0.pdf>

2. Martinović Vesna, Grigorov Ilijana, Bogojević Desanka, Petrović Anja, **Jovanović Sofija**, Ilić Mirka, Ivanović Matić Svetlana: Activation Level of JNK and Akt/ERK Signaling Pathways Determinates Extent of DNA Damage in the Liver of Diabetic Rats. Cellular Physiology and Biochemistry (2012) 30:723-734 (M21)

<https://www.karger.com/Article/Pdf/341452>

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. M
2. M

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Jovanović-Stojanov S**, Grigorov I, Petrović A, Bogojević D, Ivanović-Matić S, Martinović V. (2017) Pro-inflammatory and anti-inflammatory role of HMGB1 in the liver of diabetic rats. 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia. September 20-22, Belgrade, Serbia, Abstract Book, p. 44 (M34)
2. Martinović V, **Jovanović-Stojanov S**, Bogojević D, Ivanović-Matić S Grigorov, Petrović A, Poznanović G, Grigorov I. (2017) Effect of melatonin on oxidative and inflammatory stress in spleen and liver of streptozotocin-induced diabetic rats. 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia . September 20-22, Belgrade, Serbia, Abstract Book, p. 55 (M34)
3. Petrovic A, Bogojevic D, Ivanovic-Matic S, Martinovic V, **Jovanovic-Stojanov S**, Stevanovic J, Blagojevic D, Grigorov I. (2016) Melatonin attenuates streptozotocin induced inflammation and oxidative stress in the rat liver by modulation of NF-kB and Nrf2 signaling. 2nd Joint meeting of Slovak and Serbian physiological societies "Physiology without frontiers". May 15-18, Bratislava, Slovakia. Book of abstracts, p39. (M34)

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Jovanović S**, Martinović V, Bogojević D, Ivanović-Matić S, Petrović A, Poznanović G, Grigorov I. (2013) HMGB1 protein kao indikator oštećenja jetre uzrokovanog oksidativnim stresom tokom dijabetesa. Život sa slobodnim radikalima: Hemija, Biologija, Medicina, Drugi kongres SDMSRF, 28. septembar, Niš, Srbija. Knjiga sažetaka, strana 79. (M62)

Мишљење и предлог Комисије:

Увидом у докторску дисертацију Софије М. Јовановић Стојанов, Комисија може истаћи да приказани резултати дају важан научни допринос разумевању етиологије настанка ткивних оштећења и поремећаја у дијабетесу, као и да отварају нове могућности за унапређење постојећих прогностичких и терапеутских приступа у лечењу дијабетичних компликација.

Стога, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри Софији М. Јовановић Стојанов јавну одбрану докторске дисертације под насловом **„Карактеризација структуре и функције НМGB1 протеина у јетри пацова током експериментално изазваног дијабетеса типа 1”**.

КОМИСИЈА:

Проф. др Гордана Матић
редовни професор Биолошког факултета
Универзитета у Београду

др Весна Мартиновић
виши научни сарадник Института за биолошка
истраживања „Синиша Станковић”

др Илијана Григоров
научни саветник Института за биолошка
истраживања „Синиша Станковић”

У Београду, 04. 05. 2018. године