

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**1. Одлука наставно-научног већа**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.06.2015. године, одлуком 01-6526/3-9 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Илије Јефтића под називом: „Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности“, у следећем саставу:

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, професор емирутус, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан;
3. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
4. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
5. **НС Станислава Стошић Грујичић**, научни саветник за ужу научну област Биологија-Имунологија, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Илије Јефтића и подноси Наставно-научном већу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Илије Јефтића под називом „Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности“, урађена под менторством проф. др Наде Пејновић, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем улоге галектина-3 у патогенези стеатихепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности, као и испитивањем механизма развоја стеатохепатитиса и фиброзе јетре.

Неалкохолна масна болест јетре обухвата различит спектар болести, од једноставне стеатозе која представља акумулацију масти у јетри, преко неалкохолног стеатохепатитиса, па до цирозе и могућег настанка хепатоцелуларног карцинома. Иако тачан узрок настанка масне болести јетре није познат, показано је да се често јавља код особа са одређеним медицинским стањима као што су гојазност, инсулинска резистенција и шећерна болест тип 2. Последњих година неалкохолни стеатохепатитис је постао подручје великог интересовања и бројних базичних и клиничких истраживања, али упркос значајном напретку у разумевању, патогенеза настанка стеатохепатитиса на пољу стеатозе није још увек у потпуности разјашњена.

Неалкохолни стеатохепатитис, за разлику од једноставне стеатозе, карактерише присуство некроинфламаторне компоненте, са или без придружене фиброзе. Поред стеатозе, кључне хистолошке компоненте потребне за дијагнозу стеатохепатитиса су присуство хепатоцелуларног оштећења које се манифестује присуством балонираних хепатоцита као и присуство лобуларне инфилтрације. Иако присуство фиброзе није неопходно да би се поставила дијагноза стеатохепатитиса, показано је да настанак фиброзе значајно корелира са настанком компликација. Иако све ћелијске популације, како паренхимске, тако и непаренхимске, играју улогу у патогенези стеатохепатитиса и фиброзе јетре, опште је прихваћено да је инфламација посредована активацијом урођених имунских механизма, пре свега моноцитно/макрофагних ћелија. Цитокини такође играју важну улогу у регулацији инфламаторног одговора на оштећење, као на пример IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Продукција IL-13 је веома битна у развоју фиброзе јетре када је у питању стеатохепатитис. Механизам којим IL-13 фаворизује процес фиброзе најчешће подразумева стимулацију продукције TGF- $\beta$ , кључног цитокина у процесу депоновања екстрацелуларног матрикса. Недавно је показана улога IL-33 у процесу фиброзе јетре, посредоване преко ефеката IL-13 продукованог од стране резидентних лимфоидних ћелија природне имуности тип 2.

Галектин-3 има важну улогу у патогенези инфламаторних болести јетре. У здравој јетри, галектин-3 је експримиран на Купферовим ћелијама, ендотелним ћелијама и активираним стелатним ћелијама док га зрели здрави хепатоцити не експримирају.

Галектин-3 првобитно је описан као молекул неопходан за активацију макрофага, ћелија које играју веома важну улогу у настанку хепатоцелуларног оштећења, развоју стеатохепатитиса и фибрози јетре. Показано је да делеција гена за галектин-3 блокира TGF- $\beta$  посредовану активацију миофибробласта и експресију проколагена, чиме спречава настанак фиброзе у јетри мишева третираних са угљентетрахлоридом. Додатно, делеција галектина-3 блокира активацију миофибробласта и експресију проколагена *in vitro* и *in vivo* и значајно редукује фиброзу у јетри. Показано је да у јетри и серуму пацијената оболелих од стеатохепатитиса, цирозе и хепатоцелуларног карцинома долази до промене у експресији галектина-3. Међутим, опречни резултати су објављени када је у питању улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса у експерименталним моделима.

Ова студија показује да делеција гена за галектин-3 убрзава настанак гојазности и тип 2 *Diabetes mellitus-a* у мишијем моделу гојазности индуковане исхраном са високим садржајем масти и праћена је израженијим депоновањем масти у јетри. Упркос израженијој стеатози, галектин-3 дефицијентни мишеви имали су мање хепатоцелуларно оштећење и лобуларну инфилтрацију. Делеција гена за галектин-3 праћена је мањом инфилтрацијом зрелим дендритским ћелијама и проинфламаторних моноцита/макрофага у јетри и мањом секрецијом проинфламаторних цитокина. Механизам настанка оштећења у галектин-3 позитивних животиња, подразумева активацију NLRP3 инфламазома и продукцију IL-1 $\beta$  и активацију проинфламаторних сигналних путева. Као последица оштећења хепатоцита ослобађа се већа количина алармина IL-33 који је одговоран за поларизацију имунског одговора у правцу профиброгеног тип 2 одговора. Након ослобађања IL-33 повећава експресију ST2 и продукцију IL-13 у макрофагама, који индукује појачано депоновање екстрацелуларног матрикса и настанак израженије фиброзе у галектин-3 позитивних животиња.

## **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 "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: галектин-3, неалкохолни стеатохепатитис, фиброза јетре, дијета са високим садржајем масти, интерлеукин-33 и интерлеукин-13 (Galectin-3, NASH, hepatic fibrosis, HFD, IL-33 и IL-13) нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Илије Јефтића под називом „Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности“, представља резултат оригиналног научног рада.

## 2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

### А. Лични подаци

Кандидат асистент др мед Илија Јефтић рођен је 26.09.1982. у Краљеву. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 2001. године, а дипломирао је новембра 2007. са просечном оценом 9,14.

Др Илија Јефтић, сарадник у звању асистента за предмет Патолошка физиологија, запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу од 2008. године. Учесник је међународног SCOPES пројекта као и јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Члан је Друштва имунолога Србије као и Друштва патофизиолога Србије.

Аутор је и коаутор 5 радова у часописима од међународног значаја са рецензијом. На пољу свог континуираног стручног усавшавања др Илија Јефтић је био активни учесник на бројним међународним и регионалним конгресима посвећеним тематици у области имунологије и анималних лектина.

Од 2007/2008. године др Илија Јефтић је студент Докторских академских студија-изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина, смер Ендокринологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит положио је са оценом 10.

Тема докторске дисертације под називом „Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности“, прихваћена је 2013. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

Кандидат др Илија Јефтић, остварио је 23,5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих према члану 177. Статута факултета:

1. **Јефтић I**, Jovicic N, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Galectin-3 Ablation Enhances Liver Steatosis, but Attenuates Inflammation and IL-33 Dependent Fibrosis in Obesogenic Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. Mol Med 2015. doi:10.2119/molmed.2015. 00178. **M21=8 бодова**

2. Velickovic M, Pejnovic N, Petrovic R, Mitrovic S, **Јефтић I**, Kanjevac T, Lukic A. Expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in periapical granulomas and radicular cysts. J Oral Pathol Med 2015. doi: 10.1111/jop.12312. **M21=8 бодова**

3. Vrndic O, Milosevic-Djordjevic O, Djurdjevic P, Jovanovic D, Mijatovic L, **Јефтић I**, Zivancevic Simonovic S. Radioiodine therapy accelerates apoptosis in peripheral blood lymphocytes of patients with differentiated thyroid cancer. Neoplasma 2013; 60:568-575. **M23=3 бода**

4. Vrndic O, Savin S, Mijatovic Lj, Djukić A, **Jeftić I**, Simonovic SZ. Concentration of thyroglobulin and thyroglobulin-specific autoantibodies in patients with differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive Iodine 131. Labmedicine 2011; 42:27-31. **M23=3 бода**

5. Jovicic N, **Jeftić I**, Miletic Kovacevic M, Tanaskovic I, Arsenijevic N, Lukic L M, Pejnovic N. ST2 Deficiency Ameliorates High Fat Diet-Induced Liver Steatosis in BALB/c Mice. Serb J Exp Clin Res 2015; 16:9-20. **M52=1,5 бод**

#### **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 Илије Јефтића написана је на 136 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу. Рад садржи 6 схема, 7 табела и 25 фигура. Поглавље литература садржи 305 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат сажето разматра садашњи ниво сазнања о испитиваној теми и о значају изабране теме за медицинску науку, затим истиче непознанице о теми и повезује их са темом свог рада. Јасно су изложени циљеви и конкретни задаци, при чему је основни циљ да се испита улога галектина-3 у патогенези стеатохепатитиса и фиброзе јетре индукованог применом хране са високим садржајем масти коришћењем галектин-3 дефицијентних мишева и одговарајућих контрола.

Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин и врло прецизно. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 4 табеле, 25 фигура и 1 схемом. Показано је да делеција гена за галектин-3 убрзава настанак гојазности индуковане применом исхране са високим садржајем масти која је индуковала израженију масну инфилтрацију у јетри. Упркос израженијој стеатози, галектин-3 дефицијентни мишеви имали су мање хепатоцелуларно оштећење. Делеција гена за галектин-3 праћена је и мањом инфилтрацијом зрелим дендритским ћелијама и проинфламаторних моноцита/макрофага у јетри и мањом секрецијом проинфламаторних цитокина. Механизам настанка инфламације у галектин-3 позитивних животиња, подразумева активацију NLRP3 инфламазома и продукцију IL-1 $\beta$  од стране макрофага. Као последица оштећења хепатоцита ослобађа се већа количина алармина IL-33 који је одговоран за поларизацију имунског одговора у правцу профиброгеног тип 2 одговора. Након ослобађања IL-33 повећава продукцију IL-13 у макрофагама који индукује настанак израженије фиброзе у галектин-3 позитивних животиња.

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 контексту сличних, различитих, па чак и конфликтних података о улози галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 305 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Галектин-3 дефицијентни мишеви на дуготрајној дијети са високим садржајем масти убрзано развијају гојазност што се огледа у значајном увећању телесне тежине као и количине висцералног масног ткива
2. Галектин-3 дефицијентни мишеви на дуготрајној дијети са високим садржајем масти убрзано развијају тип 2 *Diabetes mellitus*-а што се манифестује хипергликемијом, хиперинсулинемијом и инсулинском резистенцијом
3. Галектин-3 дефицијентни мишеви на дуготрајној дијети са високим садржајем масти развијају стеатозу која је праћена повећаном експресијом гена задужених за транспорт и синтезу масних киселина
4. Галектин-3 дефицијентни мишеви упркос израженијој стеатози имају мање хепатоцелуларно оштећење и лобуларну инфилтрацију
5. Мање оштећење хепатоцита у галектин-3 дефицијентних мишева праћено је мањом активацијом ензима одговорних за настанак реактивних облика кисеоника
6. Мања инфилтрација у галектин-3 дефицијентних мишева, праћена је мањом заступљеношћу зрелих дендритских ћелија као и проинфламаторних моноцитно/макрофагних ћелија
7. Делеција гена за галектин-3 утиче на смањену експресију NLRP3 инфламазома, каспазе-1 и IL-1 $\beta$  у јетри као и продукцију IL-1 $\beta$  у макрофагама мишева на дуготрајној исхрани са високим садржајем масти
8. Галектин-3 дефицијентни мишеви имају мање изражену фиброзу која је праћена мањом експресијом колагена и мањом активацијом хепатичних стелатних ћелија
9. Мање хепатоцелуларно оштећење у галектин-3 дефицијентних мишева праћено је мањим ослобађањем профиброгеног IL-33
10. Перитонеални макрофаги галектин-3 дефицијентних мишева у одговору на стимулацију IL-33 *in vitro* имају и мању експресију ST2 и продукују мање IL-13
11. Мањи степен фиброзе јетре у галектин-3 дефицијентних мишева праћен је мањом експресијом ST2 као и мањом продукцијом IL-13 у макрофагама након апликације са рекомбинантним IL-33 *in vivo*

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања по први пут показују да галектин-3 игра важну улогу у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности, која је индукована применом дијете са високим садржајем масти. Механизам настанка инфламације у галектин-3 позитивних животиња на исхрани са високим садржајем масти, подразумева активацију NLRP3 инфламазома и продукцију IL-1 $\beta$ . Као последица активације проинфламаторних сигналних путева и продукције цитокина настаје оштећење хепатоцита које за последицу има ослобађање већа количина алармина, интерлеукина 33. Резултати овог истраживања показују да је галектин-3 неопходан за активацију IL-33/IL-13 осовине и настанак фиброзе. Наиме, галектин-3 позитивни макрофаги након стимулације са рекомбинантним IL-33 имају повећану експресију рецептора за IL-33 (ST2) и повећану продукцију IL-13 *in vitro*. Додатно је показано да примена рекомбинантног IL-33 *in vivo* повећава продукцију IL-13 у макрофагама који индукује настанак израженије фиброзе у јетри галектин-3 позитивних животиња. Истовремено, ови резултати указују на могућу нову стратегију у третману стеатохепатитиса и фиброзе јетре инхибиторима галектина-3.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Део истраживања ове докторске студије је објављен у часопису међународног значаја. Преостали део резултата истраживања, биће презентован у форми научних радова као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Илије Јефтића под називом „**Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности**“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Илије Јефтића урађена под менторством проф. др Наде Пејновић, представља оригинални научни рад и има велики научни и практични значај у разумевању улоге галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „**Улога галектина-3 у развоју стеатохепатитиса и фиброзе јетре у експерименталном моделу гојазности**“, кандидата др Илије Јефтића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

**Проф. др Миодраг Лукић**, професор емирутус, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник

---

**Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

---

**Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

---

**Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

---

**НС Станислава Стошић Грујичић**, научни саветник за ужу научну област Биологија - Имунологија, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, члан

---

У Крагујевцу, 07.07.2015. године.