

ПРИМЉЕНО: 13.04.2017.			
Организација	Број	Датум	Предност
01	5022/1		

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

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 05.04.2017. године, одлуком бр. IV-03-374/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева**” кандидата Александра Арсенијевића, у следећем саставу:

1. Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
3. Проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Александра Арсенијевића 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 Александра Арсенијевића под називом "Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева", урађена под менторством проф. др Марије Миловановић, ванредног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, представља оригиналну студију, која се бави улогом галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса. Примарни билијарни холангитис је орган-специфична аутоимунска болест, коју карактерише мултилинијски хуморални и целуларни имунски одговор на билијарне епителне ћелије и деструкција билијарних каналића. Новије студије указују на све истакнутију улогу Gal-3 у патогенези хроничних инфламаторних болести. Значајно је истаћи да Gal-3 има и про- и анти- инфламацијске ефекте у зависности од околности инфламације и циљног ткива или ћелије. Апоптоза епителних ћелија билијарних каналића игра значајну улогу у развоју примарног билијарног холангитиса. Како Gal-3 у епителним ћелијама регулише процес апоптозе вероватно је да Gal-3 учествује и у имунопатогенетским механизмима примарног билијарног холангитиса. Према доступним подацима из литературе улога Gal- 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса до сада још увек није испитана.

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

Прегледом целокупне биомедицинске базе података, помоћу кључних речи: „PBC“, „Gal-3“, „BECs“, „*Novosphingobium aromaticivorans*“, „apoptosis“, „NK cells“ и „dendritic cells“ нису пронађене студије чији је предмет истраживања утицај Gal-3 на патогенезу примарног билијарног холангитиса, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александра Арсенијевића под називом "Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева" представља резултат оригиналног научног рада.

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

### Лични подаци

Рођен 30.11.1986. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву гимназију завршио у Крагујевцу. Интегрисане академске студије Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу уписао 2005/2006. и успешно завршио 2012. године са просечном оценом 9,65. Школске 2012/13. уписао Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. Положио је усмени докторски испит са оценом 10 (десет). Две године обављао посао сарадника у настави на предметима: Микробиологија и имунологија, Основи онкологије и Клиничка имунологија. Изабран је у звање асистента за ужу научну област Основи онкологије 2015. године. Активно се бави научно-истраживачким радом у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета Медицинских наука у Крагујевцу. У мају 2013. године учествовао је у мултидисциплинарној школи „5<sup>th</sup> Course on Cytoskeleton: Cytoskeleton in Cell Organization“ на Институту Кири у Паризу.

Учесник је:

- Републичког пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја:
  1. ОН 175069 „Молекулске детерминанте урођене имуности у аутоимунским болестима и канцерогенези“
- Макро пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:
  1. МП 01-14 „Галектин 3, IL-33R и инфекције у имунопатогенези инфламаторних болести“
  2. МП 02-14 „Испитивање цитотоксичног дејства биоактивних супстанци и имуномодулација тумора“

### Б. Подаци о објављеним радовима:

1. **Arsenijevic A**, Milovanovic M, Milovanovic J, Stojanovic B, Zdravkovic N, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. Sci Rep. 2016;6:23348. doi: 10.1038/srep23348. **M21=8 бодова**

2. Milovanovic J, Popovic B, Milovanovic M, Kvestak D, **Arsenijevic A**, Stojanovic B, Tanaskovic I, Krmpotic A, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. Murine Cytomegalovirus Infection Induces Susceptibility to EAE in Resistant BALB/c Mice. *Front Immunol.* 2017 Feb 27;8:192. **M21=8 бодова**
3. Lazić D, **Arsenijević A**, Puchta R, Bugarčić ŽD, Rilak A. DNA binding properties, histidine interaction and cytotoxicity studies of water soluble ruthenium(ii) terpyridine complexes. *Dalton Trans.* 2016 Mar 21;45(11):4633-46. doi: 10.1039/c5dt04132e. **M21=8 бодова**
4. V Zdravkovic ND, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, **Arsenijevic AN**, Zdravkovic ND, Mitrovic SLj, Arsenijevic NN. Potential dual immunomodulatory role of VEGF in ulcerative colitis and colorectal carcinoma. *Int J Med Sci.* 2014;11(9):936-47, **M22=5 бодова**
5. Gazdic M, Volarevic V, **Arsenijevic A**, Erceg S, Moreno-Manzano V, Arsenijevic N, Stojkovic M. Stem Cells and Labeling for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 26;18(1). pii: E6. doi: 10.3390/ijms18010006. **M22=5 бодова**
6. Milos V. Nikolic, Marina Z. Mijajlovic, Verica V. Jevtic, Zoran R. Ratkovic, Slađana B. Novakovic, Goran A. Bogdanovic, Jelena Milovanovic, **Aleksandar Arsenijevic**, Bojana Stojanovic, Srećko R. Trifunovic, Gordana P. Radic. Cytotoxicity of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-ethyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure.* 2016;1116:264-271. **M23=3 бода**
7. Marina Ž. Mijajlović, Miloš V. Nikolić, Verica V. Jevtić, Zoran R. Ratković, Jelena Milovanović, **Aleksandar Arsenijević**, Bojana Stojanović, Slađana B. Novaković, Goran A. Bogdanović, Srećko R. Trifunović, Gordana P. Radić. Cytotoxicity of platinum(IV) and palladium(II) complexes with meso-1,2-diphenyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propanoic acid. Crystal structure of [Pd(1,2-dpheddp)] complex. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* 2016; 35(1):79 – 86. **M23=3 бода**
8. Marija Z. Milovanovic, **A.N. Arsenijevic**, J.Z. Milovanovic, B. Stojanovic, N.N. Arsenijevic, M.L. Lukic. IL-33/ST2 axis mediates resistance to EAE by promoting regulatory B and tolerogenic dendritic cells. 15th International congress of immunology, Milan, Italy, August 2013. Abstract book, pp 152, **M34 = 0,5 бодова**

9. **Aleksandar Arsenijevic**, Jelena Milovanovic, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Eric M. Gershwin, Patrick Leung, Nebojsa Arsenijevic, Miodrag L. Lukic. Xenobiotic induced model of primary biliary cirrhosis. Ser J Exp Clin Res 2014; 15 (3): 145-150. **M52 = 1,5 бодова**
10. Jelena Milovanovic, **Aleksandar Arsenijevic**, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Branka Popovic, Stipan Jonjic, Nebojsa Arsenijevic, Miodrag L. Lukic. Latent Murine Cytomegalovirus Infection Contributes to EAE Pathogenesis. Ser J Exp Clin Res 2014; 15 (4): 183-190. **M52 = 1,5 бодова**
11. Žana Besser Silconi, Sasa Benazic, Jelena Milovanovic, **Aleksandar Arsenijevic**, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Tatjana Kanjevac. Platinum complexes and their anti-tumour activity against chronic lymphocytic leukaemia cells. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (3): 181- 186. **M52 = 1,5 бодова**
12. Bojana Stojanovic, Jelena Milovanovic, **Aleksandar Arsenijevic**, Marija Milovanovic, Miodrag L. Lukic. Regulatory role of peritoneal B cells in EAE. Ser J Exp Clin Res. DOI: 10.1515/SJECR-2015-0048, **M52 = 1,5 бодова**
13. Sasa Benazic, Zana Besser Silconi, Jelena Milovanovic, **Aleksandar Arsenijevic**, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Tatjana Kanjevac. Zinc and gold complexes in the treatment of breast cancer. Ser J Exp Clin Res DOI: 10.1515/SJECR-2015-0044 **M52 = 1,5 бодова.**
14. Jurisevic M, Radosavljevic G, **Arsenijevic A**, Milovanovic M, Gajovic N, Djordjevic D, Milovanovic J, Stojanovic B, Ilic A, Sabo T, Kanjevac T. Platinum complexes with edda (ethylenediamine-N,N'-diacetate) ligands as potential anticancer agents. Ser J Exp Clin Res. DOI:10.1515/SJECR-2016-0042. **M52=1,5 бодова**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе.

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања остали су у највећој мери идентични са одобреним у пријави тезе.

Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација др Александра Арсенијевића написана је на 117 страна и садржи следећа поглавља Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Референце.

У уводном делу, кандидат је на свеобухватан и јасан начин изложио досадашња сазнања о патогенези и етиологији примарног билијарног холангитиса, експерименталним моделима примарног билијарног холангитиса, галектину 3 и утицају галектина 3 на функције ћелија имунског система.

У наставку докторске дисертације, јасно је изложен основни циљ истраживања, а то је испитивање улоге галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса коришћењем два експериментална модела, имунизација ксенобиотиком и инфекција бактеријом *Novosphingobium aromaticivorans*.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематски приказани и адекватно и квалитетно документовани табелама, сликама и графиконима. Показано је да дефицијенција галектина-3 погоршава РВС изазван имунизацијом ксенобиотиком, а тежа болест је праћена израженијом апоптозом холангиоцита коју иначе следи већа доступност аутоантигена, као и већим инфлуksom инфламацијских Т лимфоцита и дендритских ћелија, без промена у релативном односу појединих популација имунских ћелија као ни инфламацијских лимфоцита и дендритских ћелија. Дефицијенција галектина-3 као и примена инхибитора галектина-3 значајно редукује оштећење билијарних канала у моделу РВС који настаје после инфекције бактеријом *Novosphingobium aromaticivorans*, чија етиопатогенеза има много више сличности са РВС-ом који се развија код људи у поређењу са РВС који се индукује применом ксенобиотика у великој количини адјуванаса. Редуковано оштећење билијарних канала у одсуству галектина-3 у овом моделу болести је праћено значајно слабијом активацијом дендритских и НК ћелија и последично слабијим развојем инфламацијских Т лимфоцита који одржавају аутоимунски процес.

У поглављу Дискусија, кандидат детаљно анализира добијене резултате истраживања јасно образлажући утицај галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о утицају галектина 3 на развој хроничних инфламацијских болести. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 308 библиографских јединица из научних публикација.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Одсуство галектина-3 појачава оштећење билијарних канала, судећи према вредностима хистолошког скорa и серумских параметара, у моделу РВС изазваном имунизацијом ксенобиотиком.
2. Одсуство галектина-3 у РВС индукованом имунизацијом ксенобиотиком појачава системски Th17 имунски одговор и фиброзу јетре.
3. Одсуство галектина-3 у РВС индукованом имунизацијом ксенобиотиком је удружено већим бројем CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита као и инфламацијских CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита који садрже IFN- $\gamma$  у јетри.
4. Тежи облик РВС индукованог имунизацијом ксенобиотиком у одсуству галектина-3 је удружен се већом фреквенцом апоптозе холангиоцита.
5. Одсуство галектина-3 у РВС индукованом имунизацијом ксенобиотиком повећава број активираних дендритских ћелија које експримирају CD86 и МНС II и број ових ћелија које садрже проинфламацијски цитокин TNF- $\alpha$ .
6. Одсуство галектина-3 значајно смањује оштећење билијарних канала у моделу РВС изазваном инфекцијом бактеријом *Novosphingobium aromaticivorans*
7. Одсуство галектина-3 у РВС индукованом бактеријском инфекцијом смањује број CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита као и инфламацијских CD8<sup>+</sup> Т лимфоцита који садрже IL-17 и IFN- $\gamma$  у јетри.

8. Мање оштећење билијарних канала код Gal-3 КО мишева инфицираних бактеријом *Novosphingobium aromaticivorans* је повезано са смањењем процента NK ћелија, као и мањим процентом активираних, цитолитичких и проинфламацијских NK ћелија, као и повећањем антиинфламацијских NK ћелија у јетри.
9. Мање оштећење билијарних канала код Gal-3 КО мишева инфицираних бактеријом *Novosphingobium aromaticivorans* је повезано са смањењем процента дендритских ћелија, као и мањим процентом активираних и проинфламацијских дендритских ћелија у јетри.
10. Превентивна примена Gal-3 инхибитора значајно смањује оштећење билијарних канала у PBC изазваном бактеријском инфекцијом.

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

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге галектина 3 у патогенези PBC. Показана је проинфламацијска улога галектина 3 у моделу PBC чија етиопатогенеза има доста сличности са PBC-ом који се развија код људи и да примена инхибитора галектина 3 ублажава болест код животиња, што би могло да има терапијске импликације.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације објављени су у два оригинална научна рада, у међународном (M21) и националном часопису. Резултати су такође представљени у форми презентација и оралног излагања на више значајних међународних конференција из области имунологије.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом “Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације кандидата Александра Арсенијевића под називом **“Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева”** на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација Александра Арсенијевића, урађена под менторством проф. др Марије Миловановић, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању утицаја и улоге галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **“Значај експресије галектина 3 у патогенези примарног билијарног холангитиса код мишева”** кандидата Александра Арсенијевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНО

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

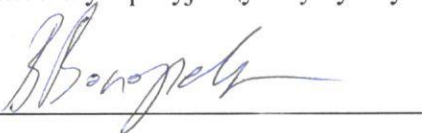
1. Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;

  
\_\_\_\_\_

2. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;

  
\_\_\_\_\_

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

  
\_\_\_\_\_

У Крагујевцу, 12.04.2017. године