

## **НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 09. јуна 2017. године, прихваћено је обавештење ментора академика Миодрага Чолића да је Ивана Мајсторовић, запослена у Институту за медицинска истраживања (ИМИ) Војномедицинске академије (ВМА) у Београду, завршила израду докторске дисертације под насловом „Експресија, биохемијска и функционална карактеризација R-МС 17 антигена пацова“. На истој седници је одређена Комисија за преглед и оцену готове докторске дисертације у саставу: др Биљана Божић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Миодраг Чолић, академик, научни саветник, професор емеритус Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране, др Тања Џопалић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу.

Комисија је детаљно проучила приложену докторску дисертацију кандидатке и Већу подноси следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

Докторска дисертација Иване Мајсторовић под насловом „Експресија, биохемијска и функционална карактеризација R-МС 17 антигена пацова“ обухвата 156 стране текста без прилога, 36 графикона, 29 слика и 6 табела. Текст је подељен на седам поглавља: Увод (31 страна), Хипотеза и циљеви истраживања (2 стране), Материјал и методе (25 страна), Резултати (66 страна), Дискусија (15 страна), Закључци (2 стране), Литература (15 страна) и Прилози.

Предмет докторске дисертације је испитивање биохемијских карактеристика антигена у тимусу пацова кога препознаје моноклонско антитело (мАт) R-МС 17, продуковано на ИМИ ВМА, испитивање ткивне дистрибуције овог антигена у тимусу, слезини и лимфним чворовима пацова и поређење ових налаза са карактеристикама DEC-205 молекула кога препознаје анти-DEC-205 мАт HD83. Такође, део ове докторске дисертације је посвећен испитавању ефеката мАт R-МС 17 на процесе адхезије и

емперипоезе кортикалне епителне ћелијске линије R-TNC.1, која је продукована на ИМИ ВМА и која је јединствена линија са особинама ћелија „дадиља“ у пацовском систему до сада описана. Истовремено, испитан је утицај мАт R-МС 17 на адхезију, апоптозу и пролиферацију тимоцита у присуству тимусних дендритских ћелија (TDC) *in vitro*. У финалном делу ове тезе испитиван је ефекат интратимусне апликације мАт R-МС 17 на целуларност, апоптозу и фенотипска својства тимоцита *in vivo*.

Добијени резултати су показали да R-МС 17 мАт модификује интеракције тимоцита и тимусних DEC-205<sup>+</sup> ћелија. Полазећи од налаза ове дисертације који указују са великом вероватноћом да је R-МС 17 антиген пацовски DEC-205 молекул, може се закључити да су овим резултатима употпуњена досадашња сазнања о сложенем систему молекула испољених на ћелијама микросредине тимуса пацова. С обзиром да антителио сличних својстава у пацовском систему до сада није описано, добијени резултати представљају значајан допринос разумевању међућелијских комуникација тимоцита са тимусним епителним ћелијама (ТЕС) и TDC. Посебно су значајни налази који се односе на улогу овог молекула у различити фазама интратимусног диферентовања и процесима селекције Т лимфоцита.

## АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

У сегменту *Увод* обрађена су општа и савремена сазнања везана за тимус као место обликовања репертоара Т лимфоцита. Први део овог поглавља посвећен је интратимусном путу диферентовања Т лимфоцита. Детаљно су описане рана, интермедијерна и касна фаза диферентовања тимоцита, са посебним освртом на молекуларне интеракције које се налазе у основи сваког корака у овим процесима. С обзиром на значај интратимусне селекције Т лимфоцита у формирању репертоара компетентних Т лимфоцита, даље су приказани актуелни концепти позитивне и негативне селекције Т лимфоцита. Наведени су резултати нових истраживања у овом пољу који су са развојем модерних технологија значајно употпунили раније налазе, посебно улогу хемокина и хемокинских рецептора у усмереном кретању тимоцита. Разматрана је улога појединих типова стромалних ћелија (кортикалних и медуларних ТЕС као и TDC), најупечатљивије промене које прате селекцију тимоцита (фенотипске промене и промене у обрасцима претраживања стромалних ћелија), улога фактора који утичу на селекцију (карактеристике лиганда и комплекса пептид/ МНС), процес линијског усмеравања ка CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> Т

лимфоцитима.

У другом делу овог поглавља описане су TDC и TEC, њихове субпопулације у тимусу, фенотипска хетерогеност и функционална специјализација. Ова два типа стромалних ћелија су посебно важна с обзиром да имају кључну улогу у процесима позитивне (TEC) и негативне (TDC) селекције тимоцита. Такође, у овом сегменту је приказан и значај међусобне комуникације тимоцита и тимусних стромалних ћелија за формирање јединствене структурне организације тимусне строме односно формирање интегритета тимусне микросредине који је неопходан за несметано диферентовање и селекцију тимицита.

У финалном делу поглавља *Увод* приказани су најзначајнији адхезивни молекули укључени у интеракцију тимоцита са стромалним ћелијама тимуса, на првом месту интегрини и адхезивни молекули из суперфамилије имуноглобулина. Значај LFA-1/ICAM-1 зависног пута у интеракцији тимоцита и антиген-презентујућих ћелија тимуса је велики и потврђен многобројним истраживањима. Овим истраживањима је такође показано да постоји велики број нових адхезивних молекула, који нису довољно окарактерисани, а чија улога у интеракцији тимоцита и тимусних стромалних ћелија је показана (ALCAM, 4F1, gp23/45) међу којима су и молекули које препознају мАт продукувана на ИМИ ВМА (1D6, 4D1). Посебно су интересантни налази антигена који су детектовани и на тимоцитима и на тимусним стромалним ћелијама, тзв. *shared* молекулима (7D3, G7E6, 3F10) чији значај није до краја јасан, а претпоставља се да су укључени у хомотипско или хетеротипско везивање односно да могу бити рецептори за солубилне лиганде који се продукују аутокриним или паракриним механизмима.

У поглављу *Хипотеза и циљеви истраживања* кандидаткиња је поставила радну хипотезу која проистиче из података наведених у уводном делу да: R-МС 17 мАт детектује пацовски DEC-205 молекул који учествује у интеракцији кортикалних TEC и TDC са тимоцитима. На основу постављене хипотезе дефинисани су следећи циљеви истраживања:

1. Испитати биохемијске карактеристике антигена у тимусу пацова кога препознаје R-МС 17 мАт и упоредити са карактеристикама DEC-205 молекула кога препознаје HD83 мАт.
2. Испитати и упоредити ткивну дистрибуцију антигена кога препознаје R-МС 17 мАт и HD83 мАт у тимусу, слезини и лимфном чвору пацова.

3. Испитати експресију R-МС 17 антигена на ТЕС линији R-TNC.1 са карактеристикама ћелија „дадиља“ и популацијама TDC.
4. Испитати утицај R-МС 17 мАт на процесе емперипоезе тимоцита од стране R-TNC.1 ћелијске линије *in vitro*.
5. Испитати утицај R-МС 17 мАт и HD83 мАт на адхезију и апоптозу тимоцита *in vitro* у присуству TDC.
6. Испитати утицај R-МС 17 мАт на пролиферацију тимоцита у култури у присуству TDC са или без анти-TCR мАт.
7. Испитати ефекат интратимусне апликације R-МС 17 мАт на целуларност, апоптозу и фенотипска својства тимоцита *in vivo*.

У поглављу *Материјал и методе* кандидаткиња детаљно наводи све технике које су коришћене при изради тезе. На основу података изнетих у овом поглављу дисертације закључује се да је кандидаткиња применила савремене технике које у потпуности одговарају проблематици истраживања. Описана је припрема ћелијског екстракта и имунопреципитата и SDS-PAGE и *Western blot* тимусног лизата и имунопреципитацијом пречишћеног тимусног лизата који су коришћени у биохемијској карактеризацији антигена R-МС 17.

За тестирање ткивне дистрибуције антигена коришћени су ткивни пресеци тимуса, слезине и лимфних чворова или цитоспин препарати направљени из суспензије ћелија наведених органа. Примењене су различите имунохисто(cito)хемијске методе: имунопероксидазно бојење, стрептавидин-биотин имунопероксидазно бојење, алкална фосфатаза анти-алкална фосфатаза бојење и двоструко (пероксидаза/алкална фосфатаза) бојење као и имунофлуоресцентно обележавање ћелија и ткива. Препарати су анализирани на светлосном, флуоресцентном и конфокалном микроскопу.

У циљу испитивања улоге R-МС 17 мАт у интеракцији тимоцита и кортикалне епителне линије R-TNC.1 рађени су *in vitro* тестови адхезије и емперипоезе на једнослојним културама епителних ћелија и/или у културама „висеће капи“. Процент везивања је одређиван након 30 мин контакта, док је индекс емперипоезе као мера интернализације одређиван након 8 часова.

Дендритске ћелије тимуса које су коришћене у сегменту испитивања улоге R-МС 17 мАт у интеракцији тимоцита и TDC су изоловане из тимуса АО пацова применом густинског градијента. Додатно пречишћавање ових ћелија урађено је применом

имуномагнетне сепарације базиране на MACS технологији, употребом и позитивне и негативне сепарације ћелија.

Пролиферација сингених тимоцита и алогених CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита је одређивана након тродневне односно петодневне култивације са различитим TDC (свеже изолованим, култивисаним 36-48h, стимулисаним GM-CSF), на основу уградње радиоактивног тимидина обележеног трицијумом (<sup>3</sup>H-тимидин), мерењем на бета-бројачу.

Апоптоза ћелија је одређивана применом морфолошких критеријума (кондензација цитоплазме, фрагментација једра) на светлосном микроскопу или применом AneksinV-FITC/пропидијум јодида на проточном цитометру EPICS XL-MCL.

Фенотипска карактеризација ћелија је урађена применом mAt обележених флуорохромима методама имунофлуоресцентног обележавања. Процентуална заступљеност обележених ћелија је одређивана на проточном цитометру EPICS XL-MCL коришћењем програма *SYSTEM™ II software*. Детаљна фенотипска анализа CD11b<sup>-</sup> и CD11b<sup>+</sup> субпопулација TDC је изведена применом софтвера *FCS Express 4* на OX-6<sup>+</sup> ћелијама у регионима дефинисаним на основу експресије CD11b молекула.

У поглављу *Резултати*, кандидаткиња је приказала добијене резултате, подељене у неколико целина, у складу са наведеним циљевима истраживања. У првом делу приказани су резултати биохемијске карактеризације R-МС 17 антигена. Коришћењем метода *Western*-блот, имунопреципитације и унакрсне имунопреципитације (преципитације лизата тимуса помоћу анти-DEC-205 mAt HD83, а затим детекције антигена помоћу R-МС 17 mAt и обрнуто) показано је да оба антитела детектују исти DEC-205 молекул.

У другом делу приказани су резултати имунохемијске карактеризације mAt R-МС 17. Анализом ткивних пресека тимуса потврђено је раније запажање да R-МС 17 mAt веже за кортикалне ТЕС и поједине ћелије у медули које по морфолошким карактеристикама личе на DC. Слој субкапсуларног/субтрабекуларног епитела је био негативан. Такође, безепителне зоне у кортексу тимуса су биле негативне. Двоструким обележавањем ћелија, помоћу R-МС 17 mAt и OX-6 mAt показано је да су кортикалне ТЕС и појединачне ћелије у медули тимуса двоструко (R-МС 17 и OX-6) позитивне, односно истовремено испољавају и R-МС 17 антиген и молекуле II класе МНС. На основу детаљног компаративног испитивања (реактивности анти-DEC-205 mAt, HD83) могло се претпоставити да R-МС 17 mAt и HD83 mAt имају исти образац бојења и да детектују

кортикалне TEC и TDC у медули тимуса адултних пацова. Такође, показано је да је R-MC 17 антиген испољен на DC у паракортексу и интерфоликуларним зонама лимфног чвора и DC у периартериоларном лимфном омотачу слезине. Слаба имунореактивност је детектована на лимфоцитима у фоликулима лимфног чвора и слезине и макрофагама у црвеној пулпи слезине.

У трећем делу *Резултата* приказана је експресија R-MC 17 антигена *in vitro* најпре на R-TNC.1 ћелијама. Показано је да се R-MC 17 мАт везује за 41 % R-TNC.1 ћелија, MFI 143. Такође, показано је да је R-MC 17 антиген присутан на скоро свим свеже изолованим TDC (93%, MFI: 21). Посебном анализом субпопулација TDC показано је да 95% CD11b<sup>+</sup> TDC и 98% CD11b<sup>-</sup> TDC испољава овај антиген. Сазревањем у култури, повећава се експресија R-MC 17 антигена на TDC (MFI: 84 vs. MFI: 21), без разлике у експресији међу субпопулацијама (CD11b<sup>+</sup> vs. CD11b<sup>-</sup>). Интересантан налаз је био да GM-CSF не утиче на проценат R-MC 17<sup>+</sup> ћелија нити утиче на интензитет експресије (MFI 84 vs. MFI 89) у поређењу са контролним ћелијама.

У четвртом сегменту *Резултата* приказани су налази функционалне карактеризације R-MC 17 мАт на *in vitro* моделима. Показано је да R-MC 17 мАт подстиче везивање и емперипоезу тимоцита од стране R-TNC.1 ћелија. Када је у питању потенцијал R-MC 17 мАт да утиче на пролиферацију тимоцита у кокултури са TDC *in vitro* показано је да R-MC 17 мАт статистички значајно инхибира пролиферацију сингених тимоцита пацова у кокултури са TDC (свеже изолованим, култивисаним, GM-CSF-третираним) само у присуству анти-TCR (R7.3) мАт. Истовремено, R-MC 17 мАт статистички значајно инхибира пролиферацију алогених Т лимфоцита пацова у кокултури са TDC (култивисаним, GM-CSF-третираним) и у одсуству и у присуству анти-TCR (R7.3). Упоредном анализом утицаја R-MC 17 мАт и HD83 мАт на адхезију и апоптозу тимоцита у кокултури са TDC показано је да је у присуству оба антитета: значајно повећан проценат TDC које формирају розете као и број тимоцита/розети; стимулирана апоптоза тимоцита у кокултури са TDC и значајно већи проценат апоптотичних тимоцита у розетама (у поређењу са ирелевантним антителима као и у поређењу са апоптозом у популацији укупних тимоцита).

У финалном, сегменту *Резултата* приказани су налази функционалне карактеризације R-MC 17 мАт на *in vivo* моделу. Показано је да интратимусна апликација R-MC 17 мАт доводи до смањења целуларности тимуса пацова што је повезано са индукцијом апоптозе тимоцита. Фенотипска анализа субпопулација тимоцита након

интратимусне апликације R-МС 17 мАт показује смањење укупног броја  $CD4^+CD8^+$  и  $CD4^+CD8^-$ , а повећање укупног броја  $CD4^+CD8^+$  тимоцита, док је укупан број зрелих  $CD5^+TCR^{jako^+}$  тимоцита непромењен у односу на ирелевантно антителио.

У поглављу *Дискусија*, кандидаткиња успешно повезује добијене резултате, пореди их са резултатима сличних истраживања и проналази њихов значај у оквиру испитиване проблематике. Панел мАт специфичних за ТЕС није велики. Међу њима је и R-МС 17 мАт. Оно што је интересантно је да се ово мАт по типу имунореактивности у тимусу разликује од других антитела из R-МС серије. Полазећи од добијених резултата о молекулској маси антигена кога детектује R-МС 17 мАт и дистрибуције R-МС 17 антигена у тимусу претпостављено је да би R-МС 17 антиген могао бити молекул DEC-205 (CD205). Лиганди за које се везује DEC-205 молекул су за сада непознати. Експресија и функција DEC-205 молекула у пацовском систему су скоро потпуно непознате. Такође, функција хуманог и мишјег DEC-205 молекула није довољно испитана у тимусу.

Резултати имунохистохемијске анализе експресије DEC-205 молекула у слезини и лимфном чвору, помоћу R-МС 17 мАт, којима је показана доминантна имунореактивност на DC у PALS-у слезине односно паракортексу и интерфоликуларним зонама лимфног чвора, уз слабију имунореактивност у фоликулима односно на макрофагама црвене пулпе слезине, су били у сагласности са публикованим подацима код миша да је DEC-205 молекул примарно маркер антиген-презентујућих ћелија. Међутим, експресија овог молекула на макрофагама у лимфним органима миша није показана. Разлика која је показана у овом раду би могла бити последица различитог афинитета везивања R-МС 17 антитела и мишјег NLDC-145 антитела или различите експресије ових молекула на мишјим и пацовским макрофагама.

Специфична експресија DEC-205 молекула на кортикалним ТЕС је била посебно интересантна. Показано је да се R-МС 17 мАт везује за око 40% тимусних ћелија „дадиља“ (R-TNC.1). Налази на R-TNC.1 ћелијама указују да се експресија DEC-205 молекула у култури на овим ћелијама мења што оставља простора за будућа истраживања механизма експресије DEC-205 молекула на кортикалним ТЕС.

Позитивност DEC-205 молекула на скоро свим свеже изолованим TDC, без значајне разлике у експресији R-МС 17 антигена међу субпопулацијама TDC ( $CD11b^+$  vs.  $CD11b^-$ ) је резултат који се разликује од налаза у популацији мишјих односно хуманих TDC. Биће неопходна додатна истраживања како на TDC тако и на DC у периферним

лимфним органима за детаљнију фенотипску карактеризацију ових ћелија.

GM-CSF не мења битније експресију DEC-205 молекула на CD11b<sup>+</sup> и CD11b<sup>-</sup> TDC пацова. За сада нема литературних података који се односе на овај феномен ни у једном од најчешће испитиваних специјеса, када су у питању DC.

Кандидаткиња посебно детаљно коментарише молекуларне механизме контакта тимоцита и R-TNC.1 ћелија. Показано је да R-MC 17 мАт доводи до значајне стимулације адхезије и емпериопозе тимоцита у поређењу са контролним мАт. Функција појединих молекула који учествују у међућелијским комуникацијама између TNC и тимоцита се најчешће показује применом блокирајућих мАт. Стимулацијско деловања R-MC 17 мАт би могло бити објашњено могућношћу да се лиганд-везујуће место на DEC-205 молекулу (које препознаје за сада неидентификоване лиганде на тимоцитима) разликује у односу на епитоп за кога се веже R-MC 17 мАт. Алтернативно, након везивања R-MC 17 мАт може доћи до преноса сигнала преко DEC-205 у унутрашњост R-TNC.1 ћелија и следствене повећане експресије и/или афинитета везивања познатих адхезивних лиганада на TNC. За ове претпоставке још нема експерименталних потврда.

Следећи сегмент резултата који је детаљно анализиран је налаз да оба анти-DEC 205 мАт (R-MC 17 мАт и HD83 мАт) стимулишу апоптозу тимоцита у кокултури са TDC у процесу који је повезан са повећаним везивањем тимоцита за TDC. Ови налази указују на могућу улогу пацовског DEC-205 молекула у апоптози тимоцита и стимулацији интеракције TDC и тимоцита, што су процеси који до сада нису испитивани у пацовском систему. Такође, иако прелиминарни, ови налази указују на учешће DEC-205 молекула у процесима селекције тимоцита у тимусу.

Литературни подаци указују да CD205 може да има значајну улогу у преузимању и презентацији сопствених антигена у процесима индукције централне и периферне толеранције Т лимфоцита. Овај податак је значајан за објашњење интересантног резултата да R-MC 17 мАт инхибира пролиферацију сингених тимоцита и алогених CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита (изолованих из лимфног чвора DA пацова) у кокултури са TDC у присуству R7.3 мАт, агонистичког мАт за TCR пацова. Модулација TDC са GM-CSF-ом није битније мењала способност R-MC 17 мАт да инхибира пролиферацију тимоцита у присуству R7.3 мАт. Модел пролиферације тимоцита у култури у присуству TDC и R7.3 мАт имитира физиолошке процесе који се дешавају у тимусу током селекције тимоцита, при чему TDC могу амплификовати пролиферативни одговор тимоцита у процесима селекције или оних који су прошли негативну селекцију. На који начин DEC-205 антиген амплификује ове



процесе није познато али се функција овог молекула уклапа у концепт мултиплих рецептор/лиганд интеракција у тимусу током процеса пролиферације, диферентовања и селекције.

Интратимусна апликација R-МС 17 мАт доводи до смањења целуларности тимуса пацова што је повезано са индукцијом апоптозе тимоцита и било је у сагласности са резултатима *in vitro*. Фенотипска анализа субпопулација тимоцита након интратимусне апликације R-МС 17 мАт је показала смањење укупног броја  $CD4^+CD8^+$  и  $CD4^+CD8^-$ , а повећање укупног броја  $CD4^-CD8^+$  тимоцита, док је укупан број зрелих  $CD5^+TCR^{jako^+}$  тимоцита био непромењен. Ови налази су у сагласности са променама у укупном броју SP  $CD4^+CD8^-$  и SP  $CD4^-CD8^+$  (који представљају укупне  $CD5^+TCR^{jako^+}$  ћелије). Свеукупно, ови резултати први пут описују потенцијалну функцију R-МС 17 антигена у тимусу. Доминантан ефекат је повезан са индукцијом апоптозе незрелих тимоцита и модулације пролиферативне активности зрелих тимоцита. Описани механизми могу бити повезани са процесима интратимусне диференцијације тимоцита и презентације аутоантигена у тимусу од стране кортикалних ТЕС и медуларних ТДС, а што у крајњем исходу има утицај на процесе селекције (делеције аутореактивних клонова тимоцита). Такође, кандидаткиња критички указује и на недостатак овог модела који се огледа у томе што R-МС 17 мАт (слично као и једино анти-DEC 205 мАт у пацова, HD83) има агонистичко деловање. Због тога се много очекује од антитета са антагонистичким (блокирајућим) деловањем која би у будућности могла помоћи у бољем разумевању описаних процеса.

У поглављу *Закључци* кандидаткиња наводи најзначајније закључке произашле из резултата истраживања.

У сегменту *Литература* наведено је 207 референци које садржајем показују да је кандидаткиња студиозно приступила истраживању. Избором релевантне литературе резултати су успешно коментарисани а задати циљеви испуњени.

На самом крају, кандидаткиња у *Прилогу* даје увид у коначан исход свог истраживања и потврђује његову релевантност приказивањем штампане верзије објављених радова који садрже резултате презентоване у оквиру ове докторске дисертације.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

#### 1. M23

Majstorović I., Vučević D., Pavlović B., Vasilijić S., Čolić M. An anti-DEC-205 monoclonal antibody stimulates binding of thymocytes to rat thymic dendritic cells and promotes apoptosis of thymocytes. *Centr Eur J Immunology*. 2014; 39(4):411-418.

### Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Majstorović I. and Čolić M. Biochemical characterization of two antigens expressed on the rat thymic epithelium recognized by R-MC 17 and R-MC 13 monoclonal antibodies. 3<sup>th</sup> Balkan Congress of Immunology, October 30-November 1, 2001. Athens, Greece.
2. Majstorović I, Vučević D, Vasilijić S and Čolić M. R-MC 17 monoclonal antibody inhibits in vitro proliferation of rat thymocytes induced by thymic dendritic cells. 4<sup>th</sup> Balkan Congress of Immunology – Abstract Book, Istanbul, Turkey, 5-8 September, 2004. *Turkish J Immunol*, Suppl Vol 9 (2):109, 2004.
3. Majstorović I, Vučević D, Vasilijić S, Gašić S, Čolić M. The role of a novel 73 kda antigen expressed on rat thymocytes and thymic microenvironmental cells [abstract]. 1<sup>st</sup> Joint Meeting of European National Societies of Immunology. 16<sup>th</sup> European Congress of Immunology. September 6-9, 2006 Paris France. Book of abstracts.
4. Majstorović I, Vučević D, Vasilijić S, Drašković-Pavlović B, Čolić M. Adhesion molecules involved in the binding and emperiopolesis of activated thymocytes by a rat thymic nurse cell line [abstract]. *Eur J Immunol Supplement S1-S808*, Vol 39, No S1. Abstracts 2nd European Congress of Immunology, Berlin, Germany, September 13-16, 2009, PB11/92, S169.
5. Majstorović I, Vasilijić S, Vučević D, Čolić M. Etude comparative d'apoptose des cellules thymiques de rat determinee par annexin V et merocyanine 540. 5<sup>th</sup> European Course on Clinical Cytometry, 8-9 September 2009; 9<sup>th</sup> Euroconference on Clinical Cell Analysis, 10-12 September 2009, Saint-Etienne, France, Final programme, POS-CF-09, p77.
6. Majstorovic I, Vucevic D, Ilic V, Gasic S, Draskovic-Pavlovic B, Colic M. R-MC 17 antigen – a rat homologue of DEC-205 antigen? 15-ti internacionalni kongres imunologa, ICI2013, 22.-27.08.2013., Milano, Italija.

### Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. Majstorović I, Vučević D, Gašić S, Popović P, Milosavljević P i Čolić M. Biohemijska i funkcionalna karakterizacija molekula koji je eksprimiran na subpopulaciji epitelnih ćelija medule timusa. XI Kongres alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije i III Naučni sastanak imunologa Jugoslavije, 2-5 Novembar, Beograd, 2000. Zbornik sažetaka, Or1, str 7.

## МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Анализа завршеног рукописа докторске дисертације Иване Мајсторовић указује да је истраживање у оквиру ове дисертације засновано на савременим сазнањима и да је спроведено по свим критеријумима научно-истраживачког рада. Сви постављени циљеве истраживања су јасно дефинисани и успешно испуњени. Резултати истраживања су интерпретирани јасно, прегледно и систематично и представљају оригинални допринос. Кандидаткиња је показала широко познавање научне области које задата тема обухвата и показала да успешно влада комплексном имунолошком и биохемијском методологијом. Резултати су критички дискутовани у светлу познатих литературних података, и донети су адекватни закључци. Докторска дисертација Иване Мајсторовић представља оригиналан научни рад у области истраживања молекуларних механизима који леже у основи интратимусног диферентовања и селекције Т лимфоцита са посебним освртом на значај нових молекула чија улога у овим процесима до сада није довољно расветљена, посебно у пацовском систему. На основу свега наведеног, предлажемо Наставно-научном Већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај реферат и одобри јавну одбрану докторске дисертације Иване Мајсторовић под насловом: „Експресија, биохемијска и функционална карактеризација R-МС 17 антигена пацова“.

### КОМИСИЈА:

---

др Биљана Божић Недељковић, редовни професор  
Биолошки факултет Универзитета у Београду

---

др Миодраг Чолић, академик  
научни саветник, професор емеритус  
Медицински факултет ВМА Универзитета одбране

---

др Тања Џопалић, доцент  
Медицински факултет Универзитета у Нишу

У Београду, 19. 07. 2017. године