

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 09. 09. 2020			
Орг.јед.	Број	Позивог	Вредност
05	7265		

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-473/39 од 15.07.2020. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Бојане Ђоковић, под називом:

#### “Токсичко оштећење бубрега цисплатином: Улога галектина 3“

Чланови комисије су:

1. проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. проф. др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. НС Никола Танић, научни саветник Института за биолошка истраживања “Синиша Станковић“ у Београду за ужу научну област Онкологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Кандидат др Бојана Ђоковић рођена је 08.10.1986. године у Новом Пазару, где завршава основну и средњу медицинску школу. Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, завршава 2014. године са просечном оценом 9.48 и стиче звање доктора медицине. По завршетку основних студија обавља обавезни лекарски стаж у КЦ Крагујевац и ДЗ Крагујевац у трајању од шест месеци, након чега полаже стручни испит за доктора медицине. Докторске академске студије уписује 2015. године, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Од 2016. године је на стручном оспособљавању и усавршавању на Клиници за кардиологију, а од 2019. године је запослена као клинички лекар на Клиници за кардиологију КЦ Крагујевац. Од 2017. године обавља послове фацилитатора у настави на предмету Интерна медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

### **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** Токсичко оштећење бубрега цисплатином: Улога галектина 3

**Предмет:** Овим истраживањем би се испитао потенцијални имуномодулацијски и протективни ефекат Gal-3 у акутном оштећењу бубрега мишева изазваног цисплатином.

**Хипотеза:** Gal-3 има важну имуномодулацијску и протективну улогу у патогенези акутног токсичког оштећења бубрега изазваног цисплатином.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Djokovic B, Jankovic Gazdic M, Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic N, Volarevic V. New Insights in the Pathogenesis of Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi:10.2478/sjecr-2019-0012. M51**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Лекови могу проузроковати акутно оштећење и дисфункцију бубрега услед оштећења тубула бубрега. Један од таквих лекова је и цисплатина (CDDP), један од најефикаснијих хемиотерапеутика који се користи у терапији многих малигних тумора. Међутим, у 30-40% оболелих се развија акутно оштећење бубрега које значајно ограничава клиничку примену овог лека. Токсични ефекти CDDP су најизраженији у епителним ћелијама проксималних тубула бубрега које апсорбују молекуле из примарног урина и највише су изложене овом хемиотерапеутику. Поред оксидативног стреса индукованог цисплатином који погоршава оштећење бубрега, антигени ослобођени из епителних ћелија проксималних тубула бубрега оштећених CDDP-ом, активирају TLR-4 на макрофагима бубрега. Активација овог рецептора изазива продукцију инфламацијских хемокина и цитокина, узрокујући масовно регрутовање циркулишућих неутрофила и CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита који продукују IFN- $\gamma$  и IL-17 у бубрезима. Крајњи исход је погоршање акутне бубрежне инсуфицијенције.

Gal-3 је убиквитарни лектин експримиран на мембранама, у цитоплазми и једру епителних и ендотелних ћелија, као и на ћелијама имунског система (макрофагима, дендритским ћелијама, неутрофилима, мастоцитима, NK и NKT ћелијама) које играју важну улогу у развоју инфламације у бубрегу након акутног оштећења које је индуковано CDDP-ом.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

**Значај истраживања:** Очекује се, на основу досадашње литературе, да ће Gal-3 имати протективну улогу у акутном оштећењу бубрега изазваног CDDP-ом, јер ће редуковати инфламацију, миграцију и активацију ћелија имунског система као и продукцију нефротоксичних цитокина, што ће послужити као нови терапијски приступ за имуносупресију инфламацијских болести бубрега.

**Циљ истраживања:** Основни циљ овог истраживања је да се испита улога Gal-3 у имуномодулацији акутног оштећења бубрега мишева изазваног CDDP-ом.

У складу са основним циљем постављени конкретни експериментални задаци би се заснивали на испитивање утицаја делеције гена за Gal-3 на:

1. акутно оштећење бубрега индуковано CDDP-ом, које ће се евалуирати биохемијским и хистолошким анализама;
2. фенотип ћелија имунског система у ткиву бубрега;
3. ефекторске функције толерогених дендритских ћелија у бубрегу;
4. активацију сигналног пута TLR-2/IDO1/кинуренин у дендритским ћелијама бубрега и њихову интеракцију са имуносупресивним Tregs.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Недавне студије су показале да, за разлику од TLR-4, TLR-2 делује протективно у нефротоксичности изазваној CDDP-ом. Активација TLR-2 промовише развој алтернативног толерогеног и имуносупресивног фенотипа дендритских ћелија које су главне резидентне ћелије са нефропротективном функцијом. Продукцијом анти-инфламацијског IL-10, бубрежне дендритске ћелије супримирају имунски одговор изазван IFN- $\gamma$  и IL-17 у оштећеним бубрезима и ублажавају оштећење изазвано CDDP-ом. Ипак, инхибиција продукције IL-10 само делимично смањује нефропротективне ефекте дендритских ћелија бубрега, што наводи на закључак да и други имуносупресивни медијатори из дендритских ћелија такође доприносе смањењу оштећења бубрега изазваног CDDP-ом. Након активације, дендритске ћелије експримирају IDO1, ензим који метаболише триптофан у кинуренин. Показано је да кинуренин из дендритских ћелија подстиче експанзију регулаторних Т лимфоцита (Tregs) у инфламраним органима, сузбијајући запаљење и подстичући регенерацију оштећеног ткива. Tregs мигрирају и у бубреге оштећене CDDP-ом и *in situ* супримирају инфламацијске неутрофиле и CD4<sup>+</sup> Т лимфоците, који продукују IFN- $\gamma$  и IL-17, што смањује оштећење бубрега. Иако IDO-1 може представљати главни молекул одговоран за смањење оштећења бубрега изазваног CDDP-ом, тачан молекулски механизам који би објаснио његов протективни ефекат у бубрегу је и даље непознат.

Показана је и значајно повећана експресија Gal-3 у проксималним и дисталним тубулима и сабирним каналићима бубрега пацова са акутним оштећењем бубрега насталим услед деловања токсина или исхемије. Велики број студија је указао да Gal-3 може играти про- или анти- инфламацијску улогу у развоју у прогресији акутних и хроничних запаљенских болести. Међутим, утицај Gal-3 на активацију, инфлуке и

функционални фенотип ћелија имунског система укључених у прогресију акутног оштећења бубрега још увек није познат.

## 2.7. Метод истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Експериментална студија.

### 2.7.2. Популација која се истражује

**Експерименталне животиње:** Истраживање ће се обавити на мишевима соја C57BL/6 (енг. *Wild Type*, WT) и Gal-3<sup>-/-</sup> дефицијентним мишевима на C57BL/6 подлози, мушког пола, телесне масе 20g, старим 6 до 8 недеља. Gal-3 дефицијентни мишеви (енг. *Gal-3 Knock-Out mice*, KO) потичу са Универзитета Калифорнија Давис и уступљени су љубазношћу D.K. Hsu-а и F.T. Liu-а. Све планиране процедуре у овој студији ће се обављати уз одобрење Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (број одобрења 01-7550 од 12.06.2017. године).

#### Експерименталне групе:

- E1: 50 WT C57BL/6 мишева који ће интрапериотенално примити CDDP (16 mg/kg TT);
- E2: 50 Gal-3<sup>-/-</sup> C57BL/6 мишева који ће интраперитонеално примити CDDP (16 mg/kg TT);
- K1: 50 WT C57BL/6 мишева који ће интраперитонеално примити 200μL NaCl-а;
- K2: 50 Gal-3<sup>-/-</sup> C57BL/6 мишева који ће интраперитонеално примити 200μL NaCl-а.

**Индуковање акутног оштећења бубрега:** Акутно оштећење бубрега ће се изазвати интраперитонеалном апликацијом CDDP (16 mg/kg TT).

**Одређивање биохемијских параметара оштећења бубрега:** Концентрације уреје и креатинина, као основних биохемијских параметара оштећења бубрега ће се мерити у серуму, 72 сата по апликацији CDDP и након жртвовања мишева, у узорцима крви добијене пункцијом абдоминалне аорте, коришћењем *Olympus chemistry analyzer*-а.

**Патохистолошка верификација оштећења бубрега:** Мишеви ће бити жртвовани 72 сата након након апликације CDDP, а потом ће им се изоловати бубрези за патохистолошку анализу и калупити у парафину. Исеци ткива ће се бојити хематоксилин-еозином. Микроскопском анализом ће се одређивати степен оштећења епитела тубула и некрозе. Хистолошки скор оштећења тубула биће одређен применом скале од 0 до 4:

0  $\leq$ 10%; 1 =11–25%; 2 =26–50%; 3 =51–75% и 4  $\geq$ 75% оштећених тубула.

**Мерење концентрације цитокина у серуму:** Концентрација цитокина: IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, IL-17, TGF- $\beta$  и IL-10 ће се мерити у серуму мишева након жртвовања ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*).

**Изолација моноклеарних ћелија из бубрега и проточна цитометрија:** Након екстирпације бубрези ће се опрати помоћу PBS-а (енгл. *Phosphate-Buffered Saline, PBS*) и поставити у *Petri*-еве шоље са комплетним медијумом. Потом ће се ткива маказицама уситнити на делове и пренети у 0.1% раствор (1mg/ml) колагеназе D (*Sigma-Aldrich, St.Louis, USA*) и инкубирати 30-45 минута на 37°C. После инкубације садржај ће се пропустити кроз ћелијско сито величине отвора 70 $\mu$ m (енгл. *cell-strainer, Falcon®, USA*). Добијени филтрат ће бити се центрифугован 10 минута на 400g, при температури 4°C. Добијени талог ће се ресуспендовати у 4ml 40% Percoll-а (*Sigma-Aldrich, St.Louis, USA*) и лагано нанети на 4ml 80% Percoll-а. Након центрифугирања 30 минута на 1500g, покупиће се ћелије издвојене на додиру слојева Percoll-а различитих густина и центрифуговати 10 минута на 400g, при температури 4°C. Добијени талог ће се ресуспендовати у 1ml DMEM-а (енгл. *Dulbecco's Modified Eagle Medium, Sigma-Aldrich, St.Louis, USA*).

Моноклеарне ћелије изоловане из ткива ће се анализирати проточном цитометријом. Анализа проточне цитометрије ће бити спроведена на *BD Biosciences FACSCalibur* уређају и анализирана на одговарајућем програму (*Flowing software analysis program*).  $1 \times 10^6$  моноклеарних ћелија ће се инкубирати са моноклонским анти-мишијим антителима специфичним за: CD45, F4/80, CD80, CD86, CD4, CD11c, MHC II, TLR-2, Ly6G, пратећи препоруке произвођача. Антитела ће бити обележена различитим флуоресцентним бојама (*allophycocyanin- APC; fluorescein- FITC; phycoerythrin- PE; peridinin chlorophyl protein complex- PerCP*) (*BD Biosciences, San Jose, CA, USA*). Даље ће

се у истим ћелијама регистровати присуство интрацелуларних: IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-4, IL-10, IL-12, IL-23, ROR $\gamma$ t, T-bet, FoxP3, STAT-3, IDO, и то тако што ће се ћелије инкубирати 5 часова на 37°C у присуству 5 $\mu$ g/ml PMA (енгл. *Phorbol 12-Myristate 13-Acetate*, Sigma-Aldrich, St.Louis, USA), 5 $\mu$ g/ml ionomycina (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) и 0.8 $\mu$ l GolgiStop (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Након инкубације, ћелије ће бити фиксирани и пермеабелизоване коришћењем BD Cytotfix/Cytoperm kit-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) и обележити одговарајућим анти-мишијим моноклонским антителима конјугованим са флуорохромом. Интрацелуларно бојење на FoxP3 ће бити спроведено употребом BD Bioscience buffer кита, према упутству произвођача.

**Изолација и трансфер дендритских ћелија:** Уколико резултати добијени проточном цитометријом укажу на присуство различитих функционалних фенотипова дендритских ћелија у бубрезима WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева, приступиће се трансферу дендритских ћелија: Ћелијске суспензије моноклеара изоловане из бубрега здравих WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева ће се, а у циљу добијања чистих популације дендритских ћелија, пропуштати кроз магнетне колоне. Издвајање ћелија на магнетним колонама ће се одвијати у две фазе:

Прва фаза је обележавање ћелија магнетним куглицама (магнетно обележавање). Након изолације моноклеарних ћелија број ће им се дотерати на 10<sup>8</sup> ћелија по суспензији. Потом ће се суспензија центрифуговати 10 минута на 200g, да би се добијени талог ресуспендовао у 40 $\mu$ l пуфера (PBS pH 7.2 са 0.5% BSA (енгл. *Bovine Serum Albumin*, BSA) и 2mM EDTA (енгл. *Ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA, Sigma-Aldrich, USA). Суспензији ће се додати 100 $\mu$ l магнетних куглица (енгл. *MicroBeads*, Miltenyi Biotec, Немачка) обележених са CD11c. Добро измешана суспензија ће се инкубирати током 15 минута у фрижидеру (2–8°C). Након инкубације, ћелије ће се опрати у 2ml пуфера и центрифуговати на 200 g у трајању од 10 минута, а добијени талог ресуспендовати у 500 $\mu$ l пуфера.

Друга фаза представља магнетно издвајање обележених ћелија (позитивна селекција). Колоне ће се поставити на магнетни сепаратор (MACS сепаратор (енгл. *Magnetic cell sorting*; Miltenyi Biotec, Немачка)). Након испирања са 3ml пуфера на колоне ће се поставити ћелијска суспензија. Необележене ћелије које су прошле кроз колоне ће се сакупити, а колоне ће се опрати још три пута са по 3 ml пуфера, а затим пренети са

сепаратора на епрувете. Додаће се 5ml пуфера и снажним и брзим покретом притиснути клип колоне. Ћелије које су прошле кроз колоне биће CD11c+ дендритске ћелије.

**Фармаколошка стимулација TLR-2:** У циљу утврђивања евентуалне интеракције TLR-2 и Gal-3, дендритске ћелије изоловане из WT и Gal-3<sup>-/-</sup> животиња ( $3 \times 10^5$ /mL) ће се култивисати током 24 сата са 300ng/ml Pam3CSK4 (*EMC Microcollections, Немачка*), агонистом TLR-2 рецептора.

За адоптивни трансфер дендритских ћелија, дендритске ћелије изоловане из бубрега здравих WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева које су култивисане са агонистом TLR-2 рецептора биће интравенски апликоване (500.000 DCs/мишу) у WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишеве једнократно два дана пре апликације CDDP.

**Фармаколошка инхибиција Gal-3 и апликација рекомбинантног галектина-3:** Да би се потврдила протективна улога галектина-3 у акутном оштећењу бубрега изазваног CDDP-ом анализираће се ефекти инхибитора галектина-3 (*GM-CT-01; Davanat*<sup>®</sup>, 0.015 mg/mL) и рекомбинантног галектина-3 на развој акутног оштећења бубрега. *Davanat*<sup>®</sup> ће се убризгавати интраперитонеално током три узастопна дана WT животињама у дози од 100µg 24h пре апликације CDDP, док ће Gal-3<sup>-/-</sup> животиње добијати 5µg рекомбинантног галектина-3 интравенски пре апликације CDDP.

**Фармаколошка инхибиција indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO):** Дендритске ћелије могу, посредством IDO-а утицати на стварање Tregs које супримирају инфламацију у бубрегу. Уз то, галектин 3 је важан за имуномодулаторне функције дендритских ћелија. Због тога ће се фармаколошком инхибицијом IDO-а испитати да ли је овај молекул одговоран за модулацију функције дендритских ћелија која зависи од галектина-3. У циљу блокирања активности IDO-а, дендритске ћелије ће бити култивисане током 48 сати у медијуму који садржи 2mM 1-метилтриптофана (енгл. *1-methyl tryptophan, 1-MT; Sigma-Aldrich, St.Louis, USA*) након чега ће бити коришћене у експериментима паралелно са дендритским ћелијама које нису третиране 1-MT.

**Деплеција регулаторних Т лимфоцита:** Да би се утврдио утицај Tregs на нефропротективну и имуносупресивну функцију дендритских ћелија бубрега која зависи од галектина-3 и TLR-2, анализираће се ефекти деплеције ових лимфоцита која ће се извести циклофосфамидом (енгл. *Cyclophosphamide, CY; Galenica A.D., Belgrade, Србија*) у дози 10mg/kg или anti-CD25 (P61) моноклонским антителом (*eBioscience; San*



Diego, CA, USA) у дози од 250 $\mu$ g, који ће се апликовати животињама три дана пре примене CDDP.

**Изолација и трансфер макрофага:** Уколико резултати добијени проточном цитометријом укажу на различито присуство и функционални фенотип макрофага у бубрезима WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева, урадиће се експерименти трансфера макрофага. Имајући у виду да је галектину-3 потребна повезаност са TLR-2 за модулацију функције макрофага, истражићемо да ли генетска делеција галектина-3 мења способност макрофага који су култивисани са TLR-2 агонистом да модулирају нефротоксичност изазвану CDDP-ом. За ту сврху, макрофаги ће бити изоловани из перитонеалне дупље здравих WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева. Након жртвовања етром, мишевима ће се у перитонеалну дупљу убризгати хладан стерилан фосфатни пуфер (PBS). Благом перитонеалном лаважом ће се масирати трбушна дупља и извући максимална доступна количина течности. У сваку од суспензија ће се додати по 200 $\mu$ l FBS-а (енгл. *Fetal Bovine serum*, FBS), а потом ће се узорци центрифуговати на 1500g током 5 минута. По завршеном центрифуговању, ћелије ће се ресуспендовати у комплетном медијуму DMEM (енгл. *Dulbecco's Modified Eagle Medium*, DMEM, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) са 10% FBS-а, 2mM L-глутамин, 100IU/ml пеницилина G и 100 $\mu$ g/ml стрептомицина) и провериће се вијабилност и број ћелија. Експериментални мишеви ће интравенски примити 10<sup>6</sup> макрофага изолованих из здравих WT и Gal-3<sup>-/-</sup> мишева ресуспендованих у 0.2ml PBS-а и претходно култивисаних са инхибитором галектина-3, једнократно 2 сата пре индукције болести.

### 2.7.3. Снага студије и величина узорка

Величина узорка ће се израчунати на основу података о вредностима серумске концентрације урее, креатинина, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, IL-17, TGF- $\beta$  и IL-10 односно процента интратеналних ћелија које продукују ове цитокине, публикованих у студијама сличног дизајна. Студијски узорак ће се израчунати узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 за Student's t тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G\*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група (за серумски ниво IL-10, SE=0.1), утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 50 за сваку од група.

#### **2.7.4. Статистичка анализа**

За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 20.0. Подаци ће бити приказани као Mean  $\pm$  SE. Статистичка значајност ће се одредити користећи Student T тест, и када је потребно Mann–Whitney U тест. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износиће  $p < 0.05$ , док ће статистички веома значајна разлика бити  $p < 0.01$ .

#### **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се, на основу досадашње литературе, да ће Gal-3 имати протективну улогу у акутном оштећењу бубрега изазваног CDDP-ом, јер ће редуковати инфламацију, миграцију и активацију ћелија имунског система као и продукцију нефротоксичних цитокина, што ће послужити као нови терапијски приступ за имunosупресију инфламацијских болести бубрега.

#### **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Резултати који ће бити добијени у овом истраживању објасниће улогу Gal-3 у акутном оштећењу бубрега изазваног CDDP-ом. Очекује се да ће Gal-3 имати протективну улогу у акутном оштећењу бубрега изазваног CDDP-ом, јер ће редуковати инфламацију, миграцију и активацију ћелија имунског система као и продукцију нефротоксичних цитокина, што ће послужити као нови терапијски приступ за имunosупресију инфламацијских болести бубрега.

### **3. Предлог ментора**

За ментора се предлаже проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

1. **Volarevic V**, Djokovic B, Jankovic MG, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1): 25
2. Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Jeremic J, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, **Volarevic V**. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in iNOS-Dependent Manner. *Stem Cells Int.* 2017;2017:1315378. doi: 10.1155/2017/1315378.
3. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Kosic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, **Volarevic V**. Gal-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL- $\beta$  in macrophages. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):593-606
4. Simovic Markovic B, Jovanovic I, **Volarevic V**, Zdravkovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Maric V, Arsenijevic N, Lukic ML. Potential inversely immunomodulatory roles of Galectin-1 and Galectin-3 in ulcerative colitis. *Wulfenia.* 2016; 23(9):188-205.
5. Acovic A, Gazdic M, Jovicic N, Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic N, **Volarevic V**. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in pathology of the gastrointestinal tract. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818815334. doi: 10.1177/1756284818815334

### 4. Научна област дисертације:

Медицина. Изборно подручје: Имунологија, инфекција и инфламација

### 5. Научна област чланова комисије

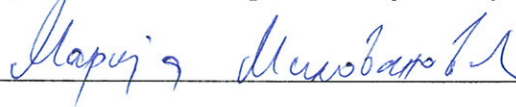
1. проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. проф. др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. НС Никола Танић, научни саветник Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" у Београду за ужу научну област Онкологија, члан.

## Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикованих радова др Бојане Ђоковић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита улогу галектина 3 у токсичном оштећењу бубрега изазваног цисплатином.
3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву докторске дисертације кандидата др Бојане Ђоковић под називом “Токсичко оштећење бубрега цисплатином: Улога галектина 3” и одобри њену израду.

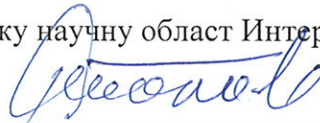
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник



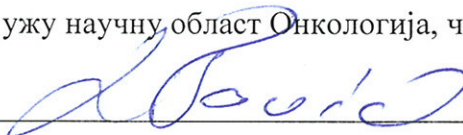
---

2. Проф. др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



---

3. НС Никола Танић, научни саветник Института за биолошка истраживања “Синиша Станковић” у Београду за ужу научну област Онкологија, члан



---