

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-11320/3-4 од 29.10.2014. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Бојане Симовић Марковић** под називом:

“ Галектин-3 у експерименталном моделу акутног колитиса “

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је комисија у саставу:

1. **Професор др Миодраг Ј. Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **Професор др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан
3. **Професор др Владимир Трајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Бојана Симовић Марковић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

A. Лични подаци

Бојана (Јован) Симовић Марковић је рођена у Краљеву 26.01.1984. године. Уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 2003. године, где је и дипломирала 2009. Обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит. Након завршених основних студија уписала је академске докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу у октобру 2010. године, изборно подручје Молекулска медицина – подподручје: Имунологија, инфламација и инфекција. Усмени докторски испит је положила у октобру 2012. године са оценом 10 (десет). Током 2013. године (април-мај) усавршавала се у лабораторији професора Ranieri Cancedda, Ђенова, Италија. Такође, током 2009. године је провела неколико месеци у лабораторији професора Konstantin Kappas-a, Лариса, Грчка.

Осим поменутог, говори енглески језик и служи се немачким језиком и познаје рад на рачунару.

Б. Научно-истраживачки рад

Кандидат, др мед. Бојана Симовић Марковић се активно бави научно-истраживачким радом у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Поред тога, учесник је Макро-пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу под називом:

МП 01/12 „Имунопатологија инфламаторних, аутоимунских и малигнух обољења: целуларни и молекуларни аспекти“.

Поред тога, учесник је два Јуниор-пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу под називом:

- Потенцијал матичних ћелија из експлираних млечних зуба да диференцирају у ћелије са нервним карактеристикама у *in vitro* условима (ЈП04-12)
- Утицај сигналног пута IL-33/ST2 на неоангиогенезу у карциному дојке (ЈП04-13).

Кроз истраживачке програме Факултета медицинских наука у Крагујевцу 2012. године прошла је обуку категорије В (надлежна лица – истраживачи) у трајању од 80 часова и на тај начин је оспособљена за рад са експерименталним животињама. Такође, похађала је курс за добробит лабораторијских животиња одржан на Медицинском факултету, Универзитета у Београду новембра 2012. године.

В. Подаци о објављеним радовима

V1. Радови објављени у часописима међународног значаја (Категорија М20)

V2. Зборници међународних скупова (Категорија М30)

V3. Часописи националног значаја (Категорија M50)

Зборници скупова националног значаја (Категорија M60)

1. Bojana Simovic Markovic, Ljubica Vucicevic, Sanja Bojic, Vladislav Volarevic. The role of autophagy in immunity and autoimmune diseases. Ser J of Exp Clin Res, in press. 2014, vol.15(4). **M52 1.5 бод**
2. Volarevic V, Misirkic M, Vucicevic L, Paunovic V, Simovic Markovic B, Stojanovic M, Milovanovic M, Jakovljevic V, Micic D, Arsenijevic N, Trajkovic V, Lukic ML. Metformin aggravates immune-mediated liver injury in mice. Arch Toxicol. 2014 Apr 26. DOI 10.1007/s00204-014-1263-1. **M21 8 бодова**
3. Ana Volarevic, Bojana Simovic Markovic, Nikola Jankovic, Sanja Bojic, Nebojsa Zdravkovic. Orthodox Catechism affects gender differences in adolescents' needs for affiliation and achievement altering their sense of purpose in life. Ser J of Exp Clin Res 2014; 15 (1): 33-38. **M52 1.5 бод**
4. Sanja Bojic, Bojana Simovic Markovic, Ana Volarevic, Miodrag Stojkovic. Intestinal stem cells. Med Čas (Krag) / Med J (Krag) 2013; 47(4): 192-195. **M53 1 бод**

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

“ Галектин-3 у експерименталном моделу акутног колитиса“

Предмет:

Улцерозни колитис, уз Кронову болест, је главни клинички ентитет инфламаторне болести црева (*eng. Inflammatory Bowel Disease- IBD*). Инфламаторна болест црева је хронични поремећај црева у чијој патогенези учествује неколико фактора, као што су дисрегулација имунског система, коменсалне бактерије, оксидативни стрес и медијатори запаљења, али сам механизам ове болести до краја није разјашњен.

У овом истраживању акутно оштећење колона ће се индуковати применом декстран натријум сулфата (енг. *Dextran Sulfate Sodium- DSS*) како би се испитало да ли и како делеција гена за галектин-3 (Gal-3) утиче на развој патогенезе експерименталног колитиса. Као експерименталне животиње користиће се C57BL/6 *wild type* (WT) мишеви и „нокаут“ мишеви (Gal-3^{-/-} на C57BL/6 подлози), телесне масе 20g, старости 6 до 8 недеља. Утицај и значај Gal-3 испитаће се анализом клиничког скорa и патохистолошких промена, мерењем цитокина у серуму и изолатима ткива колона, као и анализом инфилтрата инфламаторних ћелија у ткиву колону. Такође, испитаће се и улога новосинтетисаног инхибитора Gal-3 (*Davanat*).

На основу доступне литературе, очекује се да ће делеција гена за Gal-3, као и инхибиција Gal-3 применом новосинтетисаног инхибитора, значајно ублажити симптоме колитиса, смањити инфлукс инфламаторних ћелија у ткиву колона, као и да ће утицати на смањену активацију инфламазома у макрофагима.

Хипотезе:

Gal-3 молекула има важну проинфламаторну улогу у патогенези акутног колитиса.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат, др мед. Бојана Симовић Марковић, положила је усмени докторски испит 31.10.2012. године са оценом 10 (десет). Објавила је раду часопису категорије M52 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је она први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације.

Bojana Simovic Markovic, Ljubica Vucicevic, Sanja Bojic, Vladislav Volarevic. The role of autophagy in immunity and autoimmune diseases. Ser J of Exp Clin Res, in press. 2014, vol.15(4). **M52 1.5 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Улцерозни колитис уз Кронову болест је главни клинички ентитет инфламаторне болести црева (eng. Inflammatory Bowel Disease- IBD). Инфламаторна болест црева представља хронични интестинални поремећај у чијој патогенези учествује неколико фактора. Иако је механизам настанка ове болести још увек неразјашњен, познато је да дисрегулација имунског система, коменсалне бактерије, оксидативни стрес и медијатори запаљења учествују у патогенези инфламаторне болести црева. У циљу разумевања различитих етиолошких фактора ове болести описано је неколико модела експерименталног колитиса, међу којима је најчешће коришћени колитис индукован декстран натријум сулфатом (DSS). Карактеришу га губитак телесне тежине, тешка дијареја, ректално крварење, губитак епитела праћен улцерацијама и инфилтрацијом леукоцита. У патогенези акутног колитиса кључну улогу имају макрофаги. Макрофаги из мукозе колона фагоцитишу абсорбован DSS, активирају инфлазамом, чије компоненте (NLRP3 и ASC-1) имају улогу да активирају каспазу-1, која ослобађа активне форме IL-1 β и IL-18. Уз макрофаге, NKT ћелије, дендритске ћелије, неутрофили и мастоцити имају важну улогу у патогенези ове болести. NKT ћелије имају протективну улогу у акутном колитису, док дендритске ћелије продукцијом проинфламаторних цитокина (IL-6 и TNF- α) и хемокина регрутују неутрофиле, који продукцијом IL-1 β додатно појачавају инфламацију у акутном колитису. Сматра се да у патогенези DSS-индукованог акутног колитиса не учествују В и Т лимфоцити.

Галектин-3 припада групи убиквитарних лектина и најпре је идентификован као површински антиген кога испољавају перитонеални макрофаги мишева под утицајем тиогликолата и зато се означава као Mac-2. Овај лектин се експримира на епителним и ендотелним ћелијама, као и на ћелијама имунског система (макрофагима, дендритским ћелијама, NK ћелијама, NKT ћелијама), које учествују у патогенези акутног колитиса. Литературни подаци указују на улогу Gal-3 у патогенези канцера и аутоимунских болести.

Једина до данас објављена студија на тему Gal-3 и DSS-индукованог акутног колитиса је показала да се повећава експресија Gal-3 у цревној ламини проприји и криптама епитела током прогресије болести. Експресија Gal-3 је варијала у зависности од врсте мишева и модела колитиса. Међутим, улога и значај Gal-3 за активацију, миграцију, фенотип и функцију ћелија имунског система одговорних за настанак и прогресију акутног колитиса нису још увек разјашњени.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Главни циљ истраживања је

Основни циљ овог истраживања је да се испита улога и значај Gal-3 у патогенези DSS индукованог колитиса.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Праћењем клиничког скорa и патохистолошких промена утврдити утицај делеције гена за Gal-3 на оштећење колона у акутном колитису индукованог DSS-ом.
2. Испитати утицај делеције гена за Gal-3 на фенотип и функције ћелија имунског система у ткиву колона.
3. Испитати ефикасност новосинтетисаног инхибитора Gal-3 молекула (*Davanat*) на клиничку слику, хистологију и цитокински профил акутног колитиса индукованог DSS-ом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашње студије су показале да Gal-3 у DSS-индукованом акутном колитису повећава експресију у цревној ламини проприји и криптама епитела током прогресије болести. Експресија Gal-3 је варијала у зависности од врсте мишева и модела колитиса. Улога и значај Gal-3 у DSS индукованом колитису још увек није довољно испитана.

Ово истраживање би требало да укаже на значај и објасни улогу Gal-3 молекула у патогенези акутног колитиса. Уколико се докаже да галектин 3 има агресивну улогу у оштећењу колона у DSS индукованом колитису, резултати могу указати на могућност терапијске примене инхибитора галектина 3 у терапији улцерозног колитиса код људи.

2.7. Методе истраживања

Експерименталне животиње:

Као експерименталне животиње користиће се WT и Gal-3^{-/-} C57BL/6 мишеви, старости од 6-8 недеља, виваријума Факултета медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу.

Животиње се узгајају под стандардним условима у виваријумима Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уз приступ води и храни *ad libitum*. Пре укључења животиња у студију обезбедиће се одобрење надлежног Етичког комитета. Све експерименталне и контролне групе у истраживању садржаће по 50 мишева.

Експерименталне групе

Животиње ће бити распоређење у следеће експерименталне групе:

E1: 50 WT мишева, који ће 7 дана уместо воде уносити 3% раствор DSS.

E2: 50 Gal-3^{-/-} мишева, који ће 7 дана уместо воде уносити 3% раствор DSS.

Контролне групе

E3: 50 WT мишева који ће током 7 дана имати приступ само води.

E4: 50 Gal-3^{-/-} мишева који ће током 7 дана имати приступ само води.

Индуковање колитиса

Акутни колитис ће се изазвати давањем 3% раствора DSS-а (Dextran Sulfate Sodium; молекулска тежина 40kDa; TdB Consultancy, Uppsala, Sweden) у води током седам дана и током тог периода животиње неће имати приступ другом извору воде. Након седмог дана мишеви ће бити жртвовани.

Одређивање клиничког скорa

Клинички скор (*Disease Activity Index- DAI*) ће се одредити анализом процента губитка телесне масе, конзистенције столице и присуства/одсуства ректалног крварења током 7 дана третмана DSS-ом.

Патохистолошка анализа ткива колона

Мишеви ће се жртвовати у атмосфери засићеној диетилетром после 7 дана на DSS-у, након чега ће им се изоловати колон за патохистолошку анализу. Ткиво колона ће се лонгитудинално пресећи и "уролати" у такозване "швајцерске ролнице".

Исечци ткива у парафинским калупима користиће се за хистолошки преглед бојењем хематоксилин-еозином. На хистолошким препаратима ће се одређивати оштећење епитела и инфилтрација инфламаторних ћелија.

Изолација ћелија из ламине проприје црева

Након жртвовања мишева издвојиће се колон и изоловаће се ћелије из ламине проприје. Колон ће се пресећи лонгитудинално и додатно уситнити на 3-4 секције, након тога ће се испрати HBSS-ом, који не садржи магнезијум и калцијум. Дигестија парчића колона ће се вршити у 20 ml HBSS медијума са 10% FBS-ом, 15 mM HEPES-ом, 5 mM EDTA, 30 минута у воденом купатилу на 37°C. Након тога ће се додатно испрати са HBSS-ом и фрагменти црева ће се што је више могуће уситнити. Садржај ће се третирати са 1 ml 4000 Mandl јединица колагеназе D и 200 µl 1mg/ml DNase, сат времена на 37°C у воденом купатилу. Добијени супернатант ће се филтрирати кроз серију ћелијских сита различитог промера (100 µm и 40 µm) и центрифугираће се на 450 g 10 минута. Након одливања супернатанта, пелет ће се ресуспендовати са 30% Percoll-ом, а затим пажљиво, низ зидове епрувете ће се додати 70% Percoll. Целокупни садржај ће се центрифугирати на 1100 g 20 минута. Мртве ћелије и дебрис ће се налазити на дну епрувете, док површински слој ће чинити епителне ћелије, а између 30% и 70% слоја ће се издвојити моноклеарне ћелије. Полако пипетом ће се извлачити средњи слој и ресуспендовати у комплетном медијуму. На тај начин ће се добити ћелијска суспензија, која ће се користити за проточну цитометрију.

Анализа фенотипа ћелија изолованих из ламине проприје ткива колона

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских анти-мишјих антитела за бојење мембранских маркера (CD3, CD8, CD11c, CD11b, F4/80, CD206, I-A, CD45, SiglecF, CD80, Ly6G, CD117, FcεRI, ; BD Pharmingen, USA) обележених различитим флуоресцентним бојама (allophycocyanin, APC; fluorescein, FITC; PE, phycoerythrin; PerCP, peridinin chlorophyl protein complex) ће се одредити процентуални удео и укупан број F4/80+ CD11b+ макрофага, F4/80+CD206+ макрофага, F4/80+ I-A+ макрофага, F4/80+CD11b+ SiglecF- макрофага; CD3+NK1.1+ NKT ћелија; NK1.1 NK ћелија; CD11c+ дендритских ћелија, CD11c+ I-A+ дендритских ћелија које експримирају MHC молекула II класе, CD11c+ CD80+ дендритских ћелија које експримирају костимулаторне молекуле, CD11c+ CD11b+ инфламаторних дендритских ћелија; CD11c+ CD8+ регулаторних дендритских ћелија; CD45+CD11c-Ly6G+ неутрофила и FcεRI+CD117+ мастоцита.

Коришћењем примарно коњугованих моноклонских анти-мишјих анти-citoкинских антитела (IL-6, TNF, IFN-γ, IL-12, IL-4, IL-1 и IL-10; BD Pharmingen) за интрацелуларно бојење одредиће се процентуални удео и укупан број мембрански обележених ћелија које их продукују. За интрацелуларно бојење изоловане ћелије ће се инкубирати 4 h на 37°C у присуству 5 µg/ml phorbol 12-myristate 13-acetate-a (PMA) (Sigma-Aldrich St.Louis, USA), 5 µg/ml ionomycin-a (Sigma-Aldrich St.Louis, USA) и 0.8µl Golgi plug (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Након инкубације, ћелије ће се фиксирати и пермеабелизовати употребом BD Cytofix/Cytoperm kit-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) и обележити одговарајућим анти-мишјим флуорохром-коњугованим моноклонским антителима.

Имунохистохемијска анализа експресије IL-1 β , NALP3-а и Gal3 молекула у ткиву колоне

Експресију IL-1 β , NALP3-а и Gal-3 молекула у ткиву колоне WT мишева на C57BL/6 подлози и Gal3^{-/-} мишева на истој подлози испитаће се имунохистохемијски, коришћењем зечјег поликлонског анти-IL-1 антитела (енгл. rabbit polyclonal anti- IL-1 antibody; ABCAM; ab9722), зечјег поликлонског анти- NALP3 антитела (енгл. rabbit polyclonal to CIAS1/NALP3 ; ABCAM; ab91525) и зечјег поликлонског анти- Gal-3 антитела (енгл. rabbit polyclonal anti- Gal-3 antibody; ABCAM; ab53082).

Ткиво ће се током 24 часа фиксирати у 4%-тном неутралном, пуферизованом формалдехиду и калупити у парафин. Резови дебљине 4-5 μ m, ће се монтирати на посебне високо адхерентне плочице SuperFrost® и сушити на температури од 56°C у току 1 сата. Како би се обавила депарафинизација исечака, узорци ткива на плочицама ће се провлачи кроз серију алкохола опадајућих концентрација. Процес ослобађања антигена ће се обавити „кувањем“ у микроталасној пећи на 560W у адекватном пуферском систему, најчешће цитратном пуферу. „Кување“ ће се обављати у два интервала у трајању од 5 минута и у једном интервалу у трајању од 8 минута након чега ће се плочице са ткивним узорцима испирати текућом водом у трајању од 5 минута. Овако припремљене плочице ће се пласирати у кивете са 3% раствором водоник-пероксида (H₂O₂) у трајању од 5 минута, а затим ће се испирати дестилованом водом. По завршеном испирању плочице ће се пласирати у кивете са фосфатним пуфером (PBS). Плочице ће се осушити брисањем и ткиво ће се „овичити“ посебном оловком за ту намену, након чега ће се плочице пласирати на носач у влажној комори. Након тога накапаће се примарно антитело у запремини од 100 μ l и инкубирати у трајању од 30-60 минута. По истеку времена инкубације, плочице ће се испирати у фосфатном пуферу, кроз три кивете, а затим ће се накапати секундарно антитело, дефинисано препорукама произвођача за свако примарно антитело. Секундарно антитело ће се инкубирати према протоколу произвођача. Како би се визуализовала реакција, накапаће се АЕС (3-Amino-9-EthylCarbazole) у трајању од 5-10 минута. Плочице ће се испирати, након чега следи бојење Mayer-овим хематоксилином и прекривање покровним стаклом применом глицерола.

Мерење цитокина у серуму

Концентрација цитокина (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 и TGF- β) ће се мерити у серуму мишева и изолатима ткива колоне након 7 дана третмана DSS-ом, ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Испитивање фенотипа WT и Gal3^{-/-} макрофага *in vitro* и адоптивни трансфер

Мишеви ће се жртвовати етром, након чега ће се убризгати хладан стерилан фосфатни пуфер (PBS) у њихову перитонеалну дупљу. Благом перитонеалном лаважом ће се масирати трбушна дупља и извући највише што може течности. Ћелије ће се ресуспендовати у комплетном стерилном DMEM-у и проверити вијабилност и број ћелија. У есеју за проточну цитометрију ћелије ће се култивисати у 24 микротитарплочу и стимулирати са 10 ng/ml LPS-а 2 сата и након тога инкубирати 24 сата у присуству 5%

DSS-a. ELISA есејом ће се анализирати присуство цитокина у (TNF- α и IL-1 β) супернатанту.

Макрофаги свакодневно изоловани из перитонеалне дупље WT и Gal3^{-/-} мишева (1x 10⁶) ће се интравенски апликовати првог дана од почетка примене DSS-a у Gal3^{-/-} мишеве.

Апликација фармаколошког инхибитора Gal- 3

Gal-3 инхибитор (Davanat) добијен од професора др Anatole Klyosov (Galectin Therapeutics Inc, Norcross, Georgia, United States America), ће се интраперитонеално давати 0, 2, 4. и 6. дана у дози од 100 μ g.

Апликација α - галактоцерамида (α - GalCer)

α - GalCer је потентни активатор NKT ћелија. У експериментима у којима ће се испитати да ли одсуство Gal-3 утиче на протективну улогу NKT ћелија у акутном колитису, мишевима ће се интраперитонеално давати α - GalCer (100 μ g/kg телесне масе) свакодневно током седмодневне примене DSS-a.

Третман антибиотцима и антимикотиком

С обзиром да микрофлора црева има значајан утицај на патогенезу улцерозног колитиса и да Gal-3 може да служи као рецептор за *C.albicans*, мишевима ће се свакодневно интраперитонеално давати метронидазол (1mg/g) и ципрофлоксацин (0,5mg/g), као и флуконазол (1mg/kg) per os, да би се елиминисала микрофлора црева.

Врста студије

Експериментална студија

Снага студије и величина узорка

Величина узорка је утврђена на основу података о вредностима за серумске концентрације цитокина (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 и TGF- β), односно процента мононуклеарних ћелија које продукују ове цитокине, публикованих у студијама сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат 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.

Статистичка обрада података

Подаци ће бити приказани као Mean \pm SE. За анализу података користиће се параметријски или непараметријски тестови у односу на нормалност расподеле, која ће бити одређена Kolmogorov-Smirnov тестом. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износиће $p < 0.05$, док ће статистички веома значајна разлика

бити $p < 0.01$. За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 18.0. Microsoft Excel ће се користити за креирање графикана и табела.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се на основу досадашње литературе да ће Gal-3 имати проинфламаторну улогу у патогенези акутног колитиса, јер ће активацијом инфламазома у макрофагима узроковати снажан инфламаторан одговор, миграцију и активацију макрофага, неутрофила, дендритских ћелија и мастоцита.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користећи мишеве генетски дефицијентне у експресији галектина-3, одређивањем клиничког скорa, хистолошком анализом препарата колона, проточном цитометријом, ELISA-ом и имунохистохемијом биће испитана улога галектина-3 у експерименталном моделу акутног колитиса. Расветљавање механизма развоја акутног колитиса, а посебно улоге галектина-3 у патогенези ове болести, може отворити врата креирању нових приступа у терапији овог важног и све чешћег обољења код људи.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже доц. др Владислава Воларевића, која је доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија. Доц. др Владислав Воларевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Молекулска медицина – подподручје: Имунологија, инфламација и инфекција

2.12. Научна област чланова комисије

- 1. Професор др Миодраг Ј. Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
- 2. Професор др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан
- 3. Професор др Владимир Трајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Бојана Симовић Марковић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Бојане Симовић Марковић, под називом **“Галектин-3 у експерименталном моделу акутног колитиса“** и одобри њену израду

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, председник
-

2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан
-

3. **Проф. др Владимир Трајковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.
-

У Крагујевцу, 30.10.2014. године

