

ОБРАЗАЦ 3

ПРИМЉЕНО:		23. 05. 2024	
Одлука	Број	Датум	Својеручност
05	5449		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
 ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
 УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 15.4.2024. године (број одлуке: IV-03-268/20) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца”, и испуњености услова кандидата Ирфана Ђоровића, доктора медицине и предложеног ментора Бојане Симовић Марковић, вишег научног сарадника за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
 КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
 ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације:
Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца
1.2.Научна област докторске дисертације:
Медицина
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет овог истраживања биће усмерен на анализу и разумевање улоге IL-33/ST2 сигналног пута у анималном моделу акутног оштећења слузнице желуца изазваног алкохолном. Упркос познатим етиолошким факторима и механизмима који узрокују оштећење слузнице желуца, специфична улога IL-33 и његовог рецептора ST2 у овој болести до сада је непозната. IL-33 је показао значајне ефекте у регулацији имунског одговора у различитим моделима болести, укључујући инфекцију <i>Helicobacter pylori</i> и колитис, што сугерише његову потенцијалну улогу у имунопатогенези акутног гастритиса изазваног алкохолном. Кроз експериментални модел, истраживаћемо интеракције између IL-33/ST2 осовине и кључних молекула и ћелија имунског

система, са циљем идентификације нових механизма и терапијских циљева за превенцију и лечење акутног оштећења слuzнице желуца изазваног алкохолом.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Делација гена за рецептор IL-33 (молекула ST2) смањује интензитет акутног токсичног оштећења желуца изазваног једнократним уносом алкохола.
2. Блокада и/или стимулација сигналног пута IL-33/ST2 модулира имунске механизме одговорне за акутно оштећење слuzнице желуца.

1.3.3. План рада

Планира се извођење експерименталне студије на мишевима да би се испитао утицај делације гена за ST2 на интензитет оштећења слuzнице желуца изазваног алкохолом. Такође, испитаће се и механизми укључени у овај процес. Ово истраживање ће обухватити квантификацију макроскопских и хистолошких промена желуца мишева, као и одређивање концентрација цитокина у серуму и хомогенату желуца. Уз то, биће анализирана генска експресија маркера од интереса као и фенотип и функционални статус ћелија имунског система у ткиву желуца. Истраживање ће се реализовати у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и финансираће се средствима Јуниор пројекта Факултета.

1.3.4. Методе истраживања

1. Експерименталне животиње. Као експерименталне животиње користиће се мишеви чистог соја BALBc (енгл. *Wild Type*, WT или ST2^{+/+}) и мишеви истог соја са циљаном делацијом гена за ST2 (енгл. *ST2 Knock-Out*, ST2 KO или ST2^{-/-}), оба пола и старости од 6 до 8 недеља распоређени у следеће експерименталне и контролне групе: ST2^{+/+} BALBc мишеви који ће оралном гаважом примити 80% алкохол у једној дози; ST2^{-/-} BALBc мишеви који ће оралном гаважом примити једну дозу 80% алкохола; ST2^{+/+} BALBc мишеви којима ће се пре уноса једне дозе 80% алкохола оралном гаважом интраперитонеално убризгати IL-33; ST2^{+/+} BALBc мишеви који ће оралном гаважом примити једну дозу PBS-а (енгл. *Phosphate Buffered Salline*); ST2^{-/-} BALBc мишеви који ће оралном гаважом примити једну дозу PBS-а и ST2^{+/+} BALBc мишеви којима ће се интраперитонеално убризгати једна доза PBS-а.

2. Модел акутног токсичног оштећења желуца. Акутно оштећење желуца код мишева ће се изазвати применом 80% алкохола у једној дози (10ml/kg телесне масе) оралном гаважом. Пре оралне гаваже мишеви ће 24 сата бити лишени хране и имаће слободан приступ води.

3. Апликација рекомбинантног IL-33. Пар сати пре уноса алкохола мишевима ће се интраперитонеално апликовати мишји рекомбинантни IL-33 у дози од 1µg у 100µl PBS-а.

4. Одређивање макроскопског скорa. Три сата након третмана, мишеви ће се жртвовати и изоловаће се желуци који ће се користити за различите методолошке процедуре. Да би се одредила величина лезија и индекс лезија желуца, унутрашња површина желуца ће се фотографисати и анализирати помоћу софтверског програма ImageJ (*National Institute of Health, Bethesda, MD*).

5. Одређивање хистолошког скорa. На хематоксилином и еозином обојеним препаратима ће се одредити степен оштећења ткива и то на основу следећих параметара: присуства хеморагије, едема мукозе, губитка епителних ћелија и дисрупције суперфицијалне регије жлезданог ткива желуца, као и присуства инфламацијских ћелија.

6. Изолација имунских ћелија из ткива желуца. Након ресекције желуца, леукоцити ће се изоловати по већ утврђеном протоколу.

7. Фенотипизација и процена функционалног статуса леукоцита желуца.

Проточном цитометријом помоћу панела моноклонских анти-мишћих антитела, специфичних за CD45, F4/80, CD4, CD8, CD11c, CD11b, Gr-1, CD80, CD86, Ly6G, CD49b, PD-1, CTLA-4, Foxp3, NKG2D, IFN- γ , TNF- α , IL-17 и IL-10, идентификоваће се различите популације имунских ћелија и процениће се њихов активациони и функционални статус.

8. Квантификација експресије гена укључених у запаљенске процесе и у различите типове ћелијске смрти. Техником RT-PCR уз коришћење одговарајућих прајмера одредиће се експресија информационе RNK за синтезу IL-1 β , IL-18, NLRP3, IL-10, каспазе-1 и -3, Bcl-2 и Bax.

9. Мерење концентрације цитокина у серуму и хомогенату желуца. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IFN- γ и IL-10 у серуму и ткивном хомогенату мериће се помоћу ELISA (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) китова и то према утврђеном протоколу произвођача.

10. Снага студије и величина узорка. Величина узорка за истраживање на мишевима је израчуната на основу резултата прелиминарно урађених експеримената и на основу студија сличног дизајна. Поредиће групе међу собом (у оба смера) студијски узорак је израчунат узимајући да је алфа $\alpha=0.05$, а снага студије 0.8 према статистичком програму G*Power3. Утврђен број експерименталних животиња према групама износи 15.

11. Статистичка обрада података. За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 26.0. Подаци ће бити приказани као средње вредности и стандардне грешке (Mean \pm SE).

1.3.5. Циљ истраживања

Циљ истраживања је да се испита утицај сигналног пута IL-33/ST2 на имуномеханизме укључене у патогенезу акутног токсичног оштећења желуца миша. У складу са циљем постављени су следећи задаци:

1. Одредити утицај генске делеције ST2 на интензитет деструкције желуца и то на два начина: одређивањем макроскопског скорa тако што ће се мерити површина лезија и проценом квантитативног хистолошког скорa ткивних промена.

2. Утврдити ефекат генске дефицијенције рецептора ST2 на модулацију имунског одговора анализом:

- заступљености моноклеарних и полиморфонуклеарних леукоцита у ткиву акутно оштећеног желуца

- фенотипских и функционалних карактеристика инфилтришућих ћелија урођене и стечене имуности

- заступљености и функционалног фенотипа имуносупресивних ћелија у акутно оштећеном ткиву желуца

- цитокинског миљеа у ткиву желуца и серуму.

3. Испитати потенцијалну везу делеције гена за ST2 са пироптозом, апоптозом и инфламацијом и утврдити молекулске механизме.

4. Испитати ефекат стимулације сигналног пута IL-33/ST2 на интензитет ткивне деструкције, као и на целуларни састав и функционални фенотип запаљенског инфилтратa у ткиву желуца након системске апликације IL-33.

5. Утврдити да ли системска примена IL-33 утиче на различите типове ћелијске смрти у ткиву акутно оштећеног желуца.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да делеција гена за рецептор IL-33 смањује степен оштећења тако што утиче на инфлукс и функционални фенотип главних ефекторских ћелија имунског система укључених у патогенезу акутног оштећења желуца.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Оштећење слuzнице желуца је чест гастроинтестинални поремећај. Ово оштећење резултат је комплексних интеракција и/или дисбаланса између одбрамбених и агресивних фактора што нарушава интегритет слuzнице и изазива низ проблема, од локалних дефеката до активног запаљења. Један од агресивних (штетних) фактора слuzнице желуца је алкохол и његов прекомерни унос може покренути снажну инфламацију која индиректно фацитира оштећење слuzнице и на крају резултира развојем акутног пептичког улкуса. Циљ истраживања је да се испита утицај сигналног пута IL-33/ST2 на имуномеханизме у мишјем акутном оштећењу желуца изазваном једнократним уносом алкохола. Као експерименталне животиње користиће се генски дефицијентни ST2 и мишеви чистог соја BALBc којима ће се оралном гаважом апликовати 80% алкохол. Посебну групу чиниће мишеви чистог соја BALBc којима ће се поред алкохола једнократно апликовати и мишји рекомбинатни IL-33. У циљу процене акутног оштећења желуца урадиће се макроскопска анализа, као и квантитативна хистолошка евалуација ткивних промена у желуцу мишева. Анализираће се ефекат IL-33 на фенотипске и функционалне карактеристике ћелија имуноског система у ткиву желуца. Утврдиће се и цитокински миље како локално у ткиву тако и серуму мишева са акутним токсичним оштећењем желуца. Очекујемо да делеција гена за рецептор IL-33 (молекула ST2) смањује степен оштећења тако што регулише ефекторске механизме имуноског система укључене у патогенезу акутног оштећења желуца. Самим тим осовина IL-33/ST2 би играла важну имуномодулаторну улогу у патогенези акутног токсичног оштећења желуца.

Литература:

1. Buzzelli JN, Chalinor HV, Pavlic DI, Sutton P, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL33 Is a Stomach Alarm That Initiates a Skewed Th2 Response to Injury and Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):203-221.e3. doi: 10.1016/j.jcmgh.2014.12.003.
2. Kang GD, Kim DH. Ponciretin attenuates ethanol-induced gastric damage in mice by inhibiting inflammatory responses. *Int Immunopharmacol*. 2017;43:179-186. doi: 10.1016/j.intimp.2016.12.021.
3. Yoo CY, Son HU, Kim SK, Kim SO, Lee SH. Improved Image Analysis for Measuring Gastric Ulcer Index in Animal Models and Clinical Diagnostic Data. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1233. doi: 10.3390/diagnostics12051233.
4. Jevtovic A, Pantic J, Jovanovic I, Milovanovic M, Stanojevic I, Vojvodic D, Arsenijevic N, Lukic ML, Radosavljevic GD. Interleukin-33 pretreatment promotes metastatic growth of murine melanoma by reducing the cytotoxic capacity of CD8+ T cells and enhancing regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(8):1461-1475. doi: 10.1007/s00262-020-02522-x.
5. Kwon DA, Kim YS, Baek SH, Kim SK, Kim HK, Jo SK, Jung U, Park HR, Lee HS. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharm Biol*. 2019;57(1):543-549. doi: 10.1080/13880209.2019.1651875.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Конзумација алкохола једна је од водећих окидача за развој акутног оштећења желуца, укључујући гастритис и улкус (чир) на желуцу. Овакво оштећење последица је директног прекида епителног интегритета и/или индиректног оштећења слuzнице изазваног регрутовањем леукоцита и оксидативним стресом (1). Документовано је да алкохол покреће комплетан генски

проинфламацијски програм у слузници желуца тако што активира експресију транскрипционог фактора NF- κ B и тиме следствено повећава експресију бројних проинфламацијских цитокина, као што су TNF- α и IL-1 β . Деловањем ових цитокина развија се акутна инфламација, па стога се сматра да је модулација сигналног пута NF- κ B у епителним ћелијама желуца потенцијална терапијска стратегија код гастритиса (2). Осим тога, када се алкохол унесе у организам, брзо продире у слузницу желуца где изазива директно токсично оштећење епитела које се огледа у ексфолијацији епителних ћелија и ерозији слузнице. Услед свега наведеног, алкохол повећава пермеабилност слузнице за желудачну киселину и додатно индукује ослобађање вазоактивних медијатора из мастоцита и макрофага. Коначан исход су некроза, инфламација и на крају стварање улкуса (1).

Пироптоза је посебан облик ћелијске смрти и блиско је повезана са ћелијском лизом и синтезом проинфламацијских цитокина (3). Један од главних догађаја у овом процесу је активација каспазе 1 која следствено покреће производњу и ослобађање активне форме IL-1 β и IL-18. Каспаза 1 је инфламацијска каспаза и укључена је у канонску пироптозу посредовану инфламазомом. Наиме у овом путу пироптозе кључан активатор каспазе 1 је инфламазом. С друге стране, у активацији инфлазома учествује широк спектар стимулуса укључујући и различите молекулске обрасце ткивног оштећења (енгл. *Damage-Associated Molecular Pattern*, DAMP). Због своје блиске повезаности са запаљенским процесима, претпоставља се да је пироптоза важан учесник у патогенези бројних инфламацијских и малигних болести, укључујући гастритис и друга гастроинтестинална обољења (3). IL-33 је члан породице цитокина IL-1 и када се ослободи из оштећеног и некротичног ткива игра улогу алармина који упозорава ћелије имунског система на "опасност" (4). Тако везивањем за рецепторски комплекс кога чине мембранска форма молекула ST2 (енгл. *Suppression of Tumorigenicity 2*, ST2) и помоћни протеин IL-1 (IL-1RAcP), IL-33 активира сигнални пут NF- κ B и MAPK у бројним ћелијама имунског система (4). Сматра се да IL-33 игра дуалну улогу у гастроинтестиналним обољењима која се огледа у проинфламацијским и антиинфламацијским функцијама овог цитокина. Показано је да повећана експресија IL-33 у слузници црева позитивно корелира са тежином експерименталног улцерозног колитиса (5). Супротно, генска делеција IL-33 је у великој мери повезана са развојем колитиса и карцинома колона насталог на терену запаљења, што јасно указује на протективни ефекат IL-33 у инфламацијским и малигним обољењима (6). Такође, IL-33 игра антиинфламацијску улогу тако што подстиче експанзију регулаторних Т лимфоцита и активира тип 2 урођене лимфоидне ћелије (енгл. *Group 2 Innate Lymphoid Cells*, ILCs2) у цревима (4, 7). Штавише, примена егзогеног IL-33 резултира активацијом ILCs2 и побољшањем клиничких манифестација инфламације изазване DSS-ом (енгл. *Dextran Sodium Sulfate*) (7). Недавна студија показала је да епителне ћелије инфициране бактеријом *H. pylori* ослобађају IL-33 који подстиче секрецију TNF- α из мастоцита и тиме поспешује колонизацију бактерија и следствено инфламацију желуца (8). Током акутне фазе инфекције желуца *H. pylori*, експресија IL-33 се повећава што резултује активацијом ILCs2 и Th2 имунског одговора, док дуготрајна инфекција редукује експресију овог цитокина (9). Међутим, значај сигналног пута IL-33/ST2 на имунопатогенезу акутног токсичног оштећења желуца није испитивана.

Референце:

1. Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, da Cruz MEM, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*. 2019;2(2):121-126. doi: 10.1002/ame2.12060.
2. Alzokaky AA, Abdelkader EM, El-Dessouki AM, Khaleel SA, Raslan NA. C-phycocyanin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: Role of HMGB1/NLRP3/NF- κ B pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(4):265-277. doi: 10.1111/bcpt.13415.

3. Wei X, Xie F, Zhou X, Wu Y, Yan H, Liu T, Huang J, Wang F, Zhou F, Zhang L. Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol.* 2022;19(9):971-992. doi: 10.1038/s41423-022-00905-x.
4. Aggeletopoulou I, Tsounis EP, Triantos C. Molecular Mechanisms Underlying IL-33-Mediated Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):623. doi: 10.3390/ijms24010623.
5. Pastorelli L, Garg RR, Hoang SB, Spina L, Mattioli B, Scarpa M, Fiocchi C, Vecchi M, Pizarro TT. Epithelial-derived IL-33 and its receptor ST2 are dysregulated in ulcerative colitis and in experimental Th1/Th2 driven enteritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(17):8017-22. doi: 10.1073/pnas.0912678107.
6. Malik A, Sharma D, Zhu Q, Karki R, Guy CS, Vogel P, Kanneganti TD. IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1 α -dependent colitis and tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4469-4481. doi: 10.1172/JCI88625.
7. Ngo Thi Phuong N, Palmieri V, Adamczyk A, Klopffleisch R, Langhorst J, Hansen W, Westendorf AM, Pastille E. IL-33 Drives Expansion of Type 2 Innate Lymphoid Cells and Regulatory T Cells and Protects Mice From Severe, Acute Colitis. *Front Immunol.* 2021;12:669787. doi: 10.3389/fimmu.2021.669787.
8. Lv YP, Teng YS, Mao FY, Peng LS, Zhang JY, Cheng P, Liu YG, Kong H, Wang TT, Wu XL, Hao CJ, Chen W, Yang SM, Zhao YL, Han B, Ma Q, Zou QM, Zhuang Y. Helicobacter pylori-induced IL-33 modulates mast cell responses, benefits bacterial growth, and contributes to gastritis. *Cell Death Dis.* 2018;9(5):457. doi: 10.1038/s41419-018-0493-1.
9. Buzzelli JN, Chalinor HV, Pavlic DI, Sutton P, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL-33 is a stomach alarmin that initiates a skewed Th2 response to injury and infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1(2):203-221.e3. doi: 10.1016/j.jcmgh.2014.12.003.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

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 утицај IL-33/ST2 осовине на имунопатогенезу експерименталног акутног оштећења желуца изазваног алкохолом.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Ирфан Ћоровић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије медицине; 2018. године (бр. индекса 27/2018)

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Ирфан Ћоровић, рођен 4. новембра 1993. године у Тутину, Република Србија, истакао се одличним успехом као ђак генерације у основној и средњој школи у Тутину. Наставио је образовање на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где је уписан 2012. године. Дипломирао је 2018. године са просечном оценом 9,78, као студент генерације и стекао назив доктора медицине. Након обавезног лекарског стажа, успешно је положио стручни испит 2019. године. Од 2019. године запослен је у Општој болници у Новом Пазару, на одељењу интерне медицине. Специјализацију из интерне медицине започео је у новембру 2021. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Такође, уписао је докторске академске студије у октобру 2018. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје: Имунологија, инфекција и инфламација. Усмени део докторског испита

положио је у септембру 2023. године, а тренутно је ангажован на изради и пријави теме своје докторске дисертације. Током студија, био је ангажован као локални координатор за медицинску едукацију у оквиру Комитета за међународну сарадњу студената медицине Србије и као студент продекан на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Међународно искуство стекао је боравком на Универзитету у Коимбри, Португал, у трајању од месец дана. За допринос у борби против COVID-19 инфекције, Лекарска комора Србије му је доделила признање. Аутор је или коаутор пет научних радова. Течно говори енглески језик. контакт телефон: 066 6617666; e-mail: ira.corovic@gmail.com

2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Претходни истраживачки рад кандидата углавном је фокусиран на област имунологије, са посебним освртом на имунопатологију дигестивног система. Кандидат је учествовао као аутор или коаутор у пет научних публикација, а био је и први аутор на раду објављеном у часопису M51 категорије, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. **Ćorović I, Ćorović Ličina E, Simović Marković B, Habibović S, Habibović A, Vučelj S, Ćeranić L.** Co-infection of primary varicella and COVID-19: A case report. **Acta Facultatis Medicae Naissensis**. 2024; doi: 10.5937/afmnai41-43726. **M51**
2. **Vucelj S, Corovic I, Jovanovic M, Petrovic A, Stanisavljevic I, Stojanovic B, Corovic K, Andrejevic I, Zdravkovic N, Dimitrijevic Stojanovic M, Balovic G, Stojanovic B.** Associations Between Metabolic Syndrome, Ulcerative Colitis, and Fecal sST2 and CXCL8 Levels: Unveiling New Inflammatory Pathways. **Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)**. 2024;0(0). doi: 10.2478/sjecr-2023-0013 **M51**
3. **Isidora Stanisavljević, Marija Zivković, Snezana Rajković, Milica Obradović, Milena Jurisević, Sladjana Pavlović, Bojana Simović Marković, Nevena Gajović, Irfan Ćorović, Miodrag Jocić, Andrija Kostić, Ivan Jovanović.** Immunomodulatory effects of mononuclear 5,6-epoxy-5,6-dihydro-1,10-phenanthroline platinum(II) complex. **Kragujevac J. Sci**. 2024;46:000-012. doi: 10.5937/KgJSci240003S **M51**

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу увида у активан научно-истраживачки рад кандидата Ирфана Ћоровића, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Кандидат испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Бојана Симовић Марковић

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

3.2. Звање и датум избора:
Виши научни сарадник; 20.04.2022. године
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицина/Микробиологија и имунологија
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Volarevic V, Markovic BS, Jankovic MG, Djokovic B, Jovicic N, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML. Galectin 3 protects from cisplatin-induced acute kidney injury by promoting TLR-2-dependent activation of IDO1/Kynurenine pathway in renal DCs. Theranostics. 2019;9(20):5976-6001. doi: 10.7150/thno.33959. M21a 2. Volarevic V, Zdravkovic N, Harrell CR, Arsenijevic N, Fellabaum C, Djonov V, Lukic ML, Simovic Markovic B. Galectin-3 Regulates Indoleamine-2,3-dioxygenase-Dependent Cross-Talk between Colon-Infiltrating Dendritic Cells and T Regulatory Cells and May Represent a Valuable Biomarker for Monitoring the Progression of Ulcerative Colitis. Cells. 2019;8(7):709. doi: 10.3390/cells8070709. M21 3. Acovic A, Simovic Markovic B*, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR, Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818793558. doi: 10.1177/1756284818793558. M21 4. Markovic BS, Kanjevac T, Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. Stem Cell Rev. 2018;14(2):153-165. doi: 10.1007/s12015-017-9789-2. M21 5. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Mitrovic S, 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-1β in macrophages. J Crohns Colitis. 2016;10(5):593-606. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw013. M21
3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Mitrovic S, 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-1β in macrophages. J Crohns Colitis. 2016;10(5):593-606. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw013. M21 2. Acovic A, Simovic Markovic B*, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR, Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818793558. doi: 10.1177/1756284818793558. M21

3.	Volarevic V, Zdravkovic N, Harrell CR, Arsenijevic N, Fellabaum C, Djonov V, Lukic ML, Simovic Markovic B. Galectin-3 Regulates Indoleamine-2,3-dioxygenase-Dependent Cross-Talk between Colon-Infiltrating Dendritic Cells and T Regulatory Cells and May Represent a Valuable Biomarker for Monitoring the Progression of Ulcerative Colitis. Cells. 2019 ;8(7):709. doi: 10.3390/cells8070709. M21
4.	Milosavljevic MZ, Jovanovic IP, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, Simovic Markovic BJ, Lukic ML. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. Oncotarget. 2016 ;7(14):18106-15. doi: 10.18632/oncotarget.7635. M21
5.	Volarevic V, Paunovic V, Markovic Z, Simovic Markovic B, Misirkic-Marjanovic M, Todorovic-Markovic B, Bojic S, Vucicevic L, Jovanovic S, Arsenijevic N, Holclajtner-Antunovic I, Milosavljevic M, Dramicanin M, Kravic-Stevovic T, Ciric D, Lukic ML, Trajkovic V. Large graphene quantum dots alleviate immune-mediated liver damage. ACS Nano. 2014 ;8(12):12098-109. doi: 10.1021/nn502466z. M21a
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?	
ДА	
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):	
<p>За ментора ове докторске дисертације се предлаже др Бојана Симовић Марковић, виши научни сарадник Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Медицина/Микробиологија и имунологија. Виши научни сарадник др Бојана Симовић Марковић испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу као и општим актом Универзитета у Крагујевцу.</p>	
4. Подаци о предложеном коментору	
4.1. Име и презиме предложеног коментора:	
[унос]	
4.2. Звање и датум избора:	
[унос]	
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:	
[унос]	
4.4. НИО у којој је запослен:	
[унос]	
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):	
[унос]	
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):	

[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Ирфану Ћоровићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца” и да се за ментора/коментора именује Бојана Симовић Марковић, виши научни сарадник. / [име и презиме коментора], [звање].

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN


Чланови комисије:


Гордана Радосављевић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицина/Микробиологија и имунологија

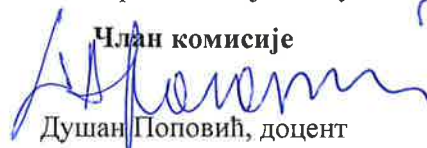
Председник комисије


Јелена Пантић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицина/Микробиологија и имунологија

Члан комисије


Душан Поповић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Медицина/Интерна медицина

Члан комисије