

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Број:	13-06/8
Датум:	
Место:	
Својеручно:	
05	7349/8-2

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“ кандидата Александра Николића, у следећем саставу:

1. Проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник
2. Доц. др Биљана Љујић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, члан
3. НС Диана Бугарски, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Експериментална хематологија и матичне ћелије*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др вет. мед. Александра Николића и подноси Наставно-научном већу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Александра Николића под насловом „Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишијем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“, урађена под менторством проф. др Миодрага Стојковића, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, представља оригиналну научну студију, која се бави испитивањем имуномодулаторних ефеката мезенхималних матичних ћелија у анималном моделу акутног запаљења дебелог црева, изазваног декстран натријум сулфатом.

Улцерозни колитис представља ентитет хроничне идиопатске понављајуће запаљењске болести црева, чија је инциденца нарочито повећана у земљама у развоју. Досадашња конвенционална терапија улцерозног колитиса подразумева честу употребу различито комбинованих лекова чија је ефикасност забележена код мањег броја пацијената. У циљу истраживања патофизиологије улцерозног колитиса и обезбеђивања дуготрајне, ефикасне и безбедне терапије развијен је велики број модела, од којих је најчешће коришћени експериментални модел на мишевима којима је колитис изазван употребом декстран натријум сулфата. Мезенхималне матичне ћелије (енгл. *Mesenchymal stem cell*-MSC) представљају популацију нехематогених ћелија, која се поред самообнављања, клоногености и диференцијације, одликује способношћу имуномодулације и регенерације. Због својих особина MSC представљају потенцијални агенси у терапији бројних болести укључујући и улцерозни колитис, за који би могле послужити као алтернатива или допунска терапија у досадашњем третману оболелих.

До сада су резултати неколико студија показали позитиван терапијски ефекат MSC у колитису мишева изазваног декстран натријум сулфатом. Детектовани позитиван терапијски ефекат MSC углавном је посредован деловањем ове популације на макрофаге. Међутим, ниједна студија до сада није показала ефекат MSC на дендритске ћелије у овом моделу, иако је позната њихова значајна улога у патогенези експерименталног колитиса.

Ова студија показује да MSC ублажавају акутно општећење дебелог црева и знаке колитиса изазваног декстран натријум сулфатом, смањујући продукцију проинфламацијских цитокина у серуму и заступљеност имуних ћелија са

противинфламацијским фенотипом. Резултати ове студије указују да MSC ублажавају акутно општење дебелог црева, тако што модулишу фенотип и функцију дендритских ћелија.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „mesenchymal stem cells“, „DSS-induced colitis“ и „dendritic cells“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александра Николића под називом „Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **A. Лични подаци**

Александар Николић рођен је 05.01.1986. године у Лесковцу где је завршио основну и средњу школу. Интегрисане академске студије Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду уписао је школске 2004/2005. године, а дипломирао 2010. године са просечном оценом 8,49. Школске 2012/2013. године уписао је докторске академске студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Успешно докторски испит положио је јула 2014. године са оценом 10 (десет). У периоду фебруар-мај 2014. године усавршавао се у лабораторији INSERM U-791 (LIOAD), Нант, Француска.

Аутор је и коаутор 5 рада у часописима од међународног значаја. Тема докторске дисертације под називом „Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“ прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Nikolic A**, Simovic Markovic B, Gazdic M, Randall Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, L Lukic M, Stojkovic M, Volarevic V. Intraperitoneal administration of mesenchymal stem cells ameliorates acute dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing dendritic cells. *Biomed Pharmacother.* 2018; 100: 426-432. **M22**
2. 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. **M21**
3. Simovic Markovic B, **Nikolic A**, Gazdic M, Nurkovic J, Djordjevic I, Arsenijevic N, Stojkovic M, Lukic ML, Volarevic V. Pharmacological Inhibition of Gal-3 in Mesenchymal Stem Cells Enhances Their Capacity to Promote Alternative Activation of Macrophages in Dextran Sulphate Sodium-Induced Colitis. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 2640746. **M22**
4. **Nikolic A**, Volarevic V, Armstrong L, Lako M, Stojkovic M. Primordial Germ Cells: Current Knowledge and Perspectives. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 1741072. **M22**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Александра Николића садржи следећа поглавља: увод, циљеви студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

Цитирајући релевантну литературу кандидат је у уводном делу на свеобухватан, јасан и прецизан начин приказао актуелна сазнања о мезенхималним матичним ћелијама, улцерозном колитису и моделима ове болести, као и ефекте мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу изазваном декстран натријум сулфатом.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе, при чему је основни циљ испитивање утицаја MSC у колитису изазваном декстран натријум сулфатом. Материјал и методологија рада су

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

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани фигурама. Показано је да интраперитонеално апликоване MSC у колитису изазваним декстран натријум сулфатом ублажавају знаке болести и експериментално изазвано оштећење дебелог црева, редукују број инфилтрисаних проинфламацијских ћелија иследствено томе концентрације проинфламацијских цитокина у серуму експерименталних животиња. Интраперитонеално апликоване MSC ублажавају акутни колитис и смањују оштећења ткива након деплеције макрофага употребом липозома који садрже клодронат. Показано је да када се MSC кокултивишу са дендритским ћелијама модулирају њихов фенотип и функцију. Кокултивацијом ова два типа ћелија у *transwell* систему показано је да MSC своја имуномодулаторна својства остварују на паракрини начин и да је Галектин-3, главни солубилни фактор чијом активношћу MSC модулишу функцију и фенотип дендритских ћелија. Такође, показано је да MSC имају способност да и *in vivo* супримирају функцију дендритских ћелија.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о имуномодулаторном ефекту мезенхималних матичних ћелија на патогенезу акутног колитиса. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму и садржају.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Интраперитонеална апликација MSC у експерименталном моделу колитиса значајно ублажава оштећења дебелог црева и знаке колитиса изазваног декстран натријум сулфатом.
2. Интраперитонеално апликоване MSC значајно редукују продукцију проинфламацијских цитокина у серуму оболелих животиња.
3. Мање оштећења дебелог црева резултат је смањеног присуства проинфламацијских макрофага, дендритских ћелија, NK и NKT ћелија као и већег броја регулаторних ћелија у *lamina propria* дебелог црева.

4. Позитиван ефекат MSC на степен оштећења дебелог црева и знаке колитиса остаје евидентан и након деплеције макрофага, што указује да он није искључиво ограничен деловањем на макрофаге, већ да је посредован ефектима и на осталим ћелијама имунског система,
5. Кључни фактор који продукују MSC и чијом активношћу се модулише фенотип и функције дендритских ћелија је Галектин-3. Галектин-3 на паракрини начин умањује продукцију проинфламацијских цитокина и експресију костимулаторних молекула на дендритским ћелијама.
6. Интраперитонеално апликоване MSC модулишу функцију и фенотип дендритских ћелија *in vivo*. Након пасивног трансфера дендритских ћелија *in vivo* стимулираних мезенхималним матичним ћелијама, детектовано је значајно мање оштећење дебелог црева.

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

Добијени резултати дају оригиналан и важан допринос разумевању ефеката мезенхималних матичних ћелија на оштећење дебелог црева у експерименталном моделу колитиса изазваног декстран натријум сулфатом. По први пут резултати овог истраживања показују ефекте мезенхималних матичних ћелија на дендритске ћелије у овом моделу болести и указују на нове правце испитивања мезенхималних матичних ћелија као потенцијалног терапеутског агенса у лечењу улцерозног колитиса.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су објављени у међународном часопису са SCI листе (Biomed Pharmacother. 2018;100:426-432. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.060.)

## ЗАКЉУЧАК

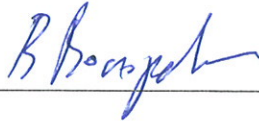
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александра Николића, под називом **„Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Александра Николића, под менторством проф. др Миодрага Стојковића, представља оригинални научни рад, има научни и практични значај у разумевању имуномодулацијског ефекта мезенхималних матичних ћелија у колитису мишева изазваног декстран натријум сулфатом.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“**, кандидата Александра Николића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

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



---

**Доц. др Биљана Љујић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, члан



---

**НС Диана Бугарски**, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Експериментална хематологија и матичне ћелије*, члан



---

У Крагујевцу, 30.05.2018. године