

ПРИМЉЕНО 13-04-2017.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	5021/1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 05.04.2017. године, одлуком бр. IV-03-374/23 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Инфекција Cytomegalovirus-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса**” кандидата Јелене Миловановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија и Онкологија*, председник;
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Имунологија*, члан;
3. **Проф. др Ирена Танасковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Јелене Миловановић 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 др Јелене Миловановић под називом „Инфекција *Cytomegalovirus*-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса”, урађена под менторством проф. др Миодрага Л. Лукића, професора емеритуса Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге инфекције *Cytomegalovirus*-ом у патогенези експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ) индукованог имунизацијом мишева MOG₃₅₋₅₅ пептидом.

Постоји мало студија које се баве испитивањем улоге *Cytomegalovirus*-ом у развоју мултипле склерозе и ЕАЕ, а и резултати тих студија су контрадикторни. Мултипла склероза (МС) је хронична инфламацијска, демјелинизирајућа болест централног нервног система (ЦНС) коју одликују различит клинички ток, патологија и запаљенски обрасци. Развија се код особа са генетском предиспозицијом, након интеракције са факторима окружења, који подстичу развој болести промовисањем активације Т лимфоцита специфичних за мијелин који нормално рециркулишу у периферним лимфним органима свих особа. Различите студије указују да је инфекција одређеним микроорганизмима, углавном вирусима, међу којима се посебно истиче *Epstein-Barr* вирус (EBV), удружена са повећаним ризиком од настанка МС. EBV инфекција поларизује стечени имунски одговор и појачава имунопатолошке механизме у ЦНС-у у експерименталним моделима МС. Такође је недавно показан јачи одговор CD8+Т ћелија на литичке антигене EBV у активној МС као и у релапсима.

Експериментални аутоимунски енцефаломијелитис (ЕАЕ) је модел мултипле склерозе, који се код осетљивих животиња индукује активном имунизацијом антигенима мијелина са адјувансом. Имунизовани мишеви развијају асцедентну парализу коју карактерише инфилтрација беле масе кичмене мождине CD4+Т лимфоцитима и макрофагима, уз минималну инфламацију možданог паренхима. Међутим, у МС преовлађују инфилтрација и оштећење мијелина у možданом паренхиму, а инфилтрати садрже еквивалентан број CD4+Т и CD8+Т лимфоцита. Упркос овим разликама, проучавање ЕАЕ је веома значајно у истраживању патогенезе МС. Штавише, неколико терапеутика који се сада користе за лечење МС су развијени у моделу ЕАЕ. ЕАЕ је углавном проучаван код C57BL/6 мишева. BALB/с мишеви су делимично или потпуно

резистентни на индукцију ЕАЕ енцефалитогеним пептидом, мијелин олигодендроцитним гликопротеином (MOG₃₅₋₅₅).

Citomegalovirus (CMV), сврстан у субфамилију *Betaherpesvirinae*, успоставља доживотну латентну инфекцију у 70-100 % људске популације. После примарне инфекције фибробласта, епителних, ендотелних и глатко мишићних ћелија, која је углавном асимптоматска код имунокомпетентног домаћина, CMV перзистира у мијелоидним прогениторским ћелијама и моноцитима. Током латенције дешавају се периодичне асимптоматске реактивације. CMV садржи велики број латентних и литичких гена од којих многи кодирају протеине који имају улогу у имунорегулацији. Када моноцити који носе CMV уђу у висцерални паренхим и диферентују у макрофаге и мијелоидне дендритске ћелије, вирус се реактивира и кроз експресију различитих гена може да модулише имунски одговор домаћина.

Подаци о улози инфекције CMV-ом у етиопатогенези МС су различити. CMV је пронађен у плаковима демиелинизације и цереброспиналној течности оболелих од МС и може код имунодефицијентних особа да индукује демиелинизацију. Поред тога, примећен је пораст броја CD8+Т лимфоцита специфичних за EBV и CMV у хроничним инфламацијским лезијама у мозгу оболелих од МС. Неколико студија на људима указује на корелацију између CMV инфекције и развоја МС, на већу стопу релапса и израженију атрофију мозга. Друге студије указују на протективну улогу инфекције CMV-ом на развој аутоимунске неуропатологије. Осим тога, CMV кодира бројне имуномодулаторне факторе који могу да атенуирају имунски одговор код оболелих од МС.

Ова студија указује да инфекција BALB/с мишева *Cytomegalovirus*-ом појачава аутоимунску неуроинфламацију и прекида природну резистенцију BALB/с мишева на индукцију ЕАЕ MOG₃₅₋₅₅ пептидом стимулацијом инфламацијског фенотипа дендритских ћелија и енцефалитогеног потенцијала Th1/Th17 и CD8+ Т лимфоцита.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног 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: „*multiple sclerosis*“, „*experimental autoimmune encephalomyelitis*“, „*murine cytomegalovirus (MCMV) infection*“, „*BALB/c mice*“, „*antigen presenting cells (APCs)*“ и „*T cells*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Јелене Миловановић под називом „Инфекција *Cytomegalovirus*-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Др Јелена Миловановић рођена је 20. 05. 1981. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је у Крагујевцу. Медицински факултет у Крагујевцу, уписала је школске 2000/01. године. Након дипломирања обавила је приправнички лекарски стаж и положила стручни испит за доктора медицине. Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација уписала је школске 2012/2013. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Положила је усмени докторски испит са оценом 10 (десет) 16.03.2015. Активно учествује у извођењу експеримената у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија у оквиру два макро пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

1. МП 01-14 „Галектин 3, IL-33R и инфекције у имунопатогенези инфламаторних болести“
2. МП 02-14 „Испитивање цитотоксичног дејства биоактивних супстанци и имуномодулација тумора“

Две године је обављала посао сарадника у настави на предмету Хистологија и ембриологија. У јануару 2015. године изабрана је у звање асистента на предмету Хистологија и ембриологија.

Аутор је и коаутор у четири рада у часописима од међународног значаја и 6 радова у часописима националног значаја.

Тема докторске дисертације под називом „Инфекција *Cytomegalovirus*-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса“, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

Кандидат др Јелена Миловановић остварила је 31 бод по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих према члану 177. Статута факултета:

1. **Milovanovic J**, Popovic B, Milovanovic M, Kvestak D, Arsenijevic A, Stojanovic B, Tanaskovic I, Krmpotic A, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. Murine Cytomegalovirus Infection Induces Susceptibility to EAE in Resistant BALB/c Mice. *Front Immunol.* 2017 Feb 27;8:192. **M21=8 бодова**
2. Arsenijevic A, Milovanovic M, **Milovanovic J**, Stojanovic B, Zdravkovic N, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. *Sci Rep.* 2016;6:23348. doi: 10.1038/srep23348. **M21=8 бодова**
3. Milos V. Nikolic, Marina Z. Mijajlovic, Verica V. Jevtic, Zoran R. Ratkovic, Slađana B. Novakovic, Goran A. Bogdanovic, **Jelena Milovanovic**, Aleksandar Arsenijevic, Bojana Stojanovic, Srećko R. Trifunovic, Gordana P. Radić. Cytotoxicity of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-ethyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure.* 2016;1116:264-271. **M23=3 бода**
4. Marina Ž. Mijajlović, Miloš V. Nikolić, Verica V. Jevtić, Zoran R. Ratković, **Jelena Milovanović**, Aleksandar Arsenijević, Bojana Stojanović, Slađana B. Novaković, Goran A. Bogdanović, Srećko R. Trifunović, Gordana P. Radić. Cytotoxicity of platinum(IV) and palladium(II) complexes with meso-1,2-diphenyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propanoic acid. Crystal structure of [Pd(1,2-dpheddp)] complex. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* 2016; 35(1):79 – 86. **M23=3 бода**
5. Aleksandar Arsenijevic, **Jelena Milovanovic**, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Eric M. Gershwin, Patrick Leung, Nebojsa Arsenijevic, Miodrag L. Lukic. Xenobiotic induced model of primary biliary cirrhosis. *Ser J Exp Clin Res* 2014; 15 (3): 145-150. **M52=1,5 бодова**

6. **Jelena Milovanovic**, Aleksandar Arsenijevic, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Branka Popovic, Stipan Jonjic, Nebojsa Arsenijevic, Miodrag L. Lukic. Latent Murine Cytomegalovirus Infection Contributes to EAE Pathogenesis. Ser J Exp Clin Res 2014; 15 (4): 183-190. **M52=1,5 бодова**
7. Žana Besser Silconi, Sasa Benazic, **Jelena Milovanovic**, Aleksandar Arsenijevic, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Tatjana Kanjevac. Platinum complexes and their anti-tumour activity against chronic lymphocytic leukaemia cells. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (3): 181-186. **M52=1,5 бодова**
8. Bojana Stojanovic, **Jelena Milovanovic**, Aleksandar Arsenijevic, Marija Milovanovic, Miodrag L. Lukic. Regulatory role of peritoneal B cells in EAE. Ser J Exp Clin Res.2016; 17 (2): 4-9. **M52=1,5 бодова**
9. Sasa Benazic, Zana Besser Silconi, **Jelena Milovanovic**, Aleksandar Arsenijevic, Bojana Stojanovic, Marija Milovanovic, Tatjana Kanjevac. Zinc and gold complexes in the treatment of breast cancer. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (4): 10-10. **M52=1,5 бодова**
10. Jurisevic M, Radosavljevic G, Arsenijevic A, Milovanovic M, Gajovic N, Djordjevic D, **Milovanovic J**, Stojanovic B, Ilic A, Sabo T, Kanjevac T. Platinum complexes with edda (ethylenediamine-N,N'-diacetate) ligands as potential anticancer agents. Ser J Exp Clin Res. DOI:10.1515/SJECR-2016-0042. **M52=1,5 бодова**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Јелене Миловановић написана је на 142 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеви студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила актуелна сазнања о патогенези мултипле склерозе и експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса, са посебним освртом на улогу вирусне инфекције у патогенези ове аутоимунске болести. Такође, наведене су карактеристике инфекције мишева цитомегаловирусом као и утицај ове инфекције на природу имунског одговора.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе, при чему је основни циљ испитивање улоге инфекције цитомегаловирусом у патогенези ЕАЕ изазваног имунизацијом мишева MOG₃₅₋₅₅ пептидом.

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. Показано је да инфекција цитомегаловирусом чини BALB/c мишеве осетљивим на развој ЕАЕ-а, да они након имунизације MOG₃₅₋₅₅ пептидом развијају типичне клиничке и хистолошке манифестације ЕАЕ. У инфилтратима мозга и кичмене мождине и BALB/c мишева инфицираних цитомегаловирусом и имунизованих MOG₃₅₋₅₅ пептидом присутни су Т лимфоцити који садрже проинфламацијске цитокине IL-17, IFN- γ и TNF- α , хемокине и транскрипционе факторе маркере T1/T17 имунског одговора. Показано је да у су инфилтратима мозга и кичмене мождине и BALB/c мишева инфицираних цитомегаловирусом и имунизованих MOG₃₅₋₅₅ пептидом присутни CD8⁺ Т лимфоцити у истој мери као и CD4⁺ Т лимфоцити и да испољавају маркере цитолитичке активности. Али је такође показано да је присуство CD4⁺ лимфоцита је неопходно за развој неуроинфламације код BALB/c мишева инфицираних MCMV-ом и имунизованих MOG₃₅₋₅₅ пептидом. Инфекција цитомегаловирусом и имунизација енцефалитогеном BALB/c мишева је праћена индукцијом развоја проинфламацијских CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцита у дренирајућим лимфним чворовима у раној фази индукције ЕАЕ. Инфекција цитомегаловирусом индукује инфламацијски фенотип антиген презентујућих ћелија на периферији. Инфекција цитомегаловирусом стимулише конверзију M2 микроглије BALB/c мишева у M1 тип микроглије.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о утицају инфекције цитомегаловирусом на патогенезу ЕАЕ и мултипле склерозе. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитиране су 432 библиографске јединице из научних публикација.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да хронична инфекција цитомегаловирусом доприноси развоју ЕАЕ барем код BALB/с мишева. Развој ЕАЕ BALB/с мишева инфицираних цитомегаловирусом је праћен значајним инфлуксом у ЦНС аутореактивних CD8⁺ лимфоцита који продукују проинфламацијске цитокине и испољавају маркере цитолитичке активности што овај модел болести чини сличним мултиплој склерози. Инфекција цитомегаловирусом конвертује ћелије које презентују антигене у периферним лимфним чворовима BALB/с мишева у инфламацијске и конвертује микроглију у М1 тип.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге цитомегаловирусне инфекције у патогенези ЕАЕ и указују на могуће нове правце испитивања потенцијалних терапеутика за лечење мултипле склерозе.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у два оригинална научна рада, у међународном (M21) и националном часопису. Резултати су такође представљени у форми презентација и оралног излагања на више значајних међународних конференција из области имунологије.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Јелене Миловановић под називом „**Инфекција *Cytomegalovirus*-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса**” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

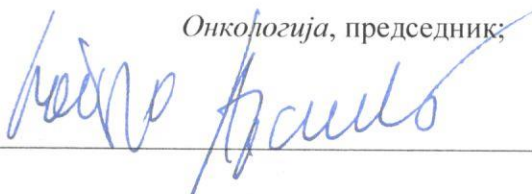
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Јелене Миловановић, под менторством проф. др Миодрага Л. Лукића, представља оригинални научни рад и има научни и практични значај у разумевању повезаности вирусне инфекције и патогенезе мултипле склерозе.

Комисија ~~предлаже~~ **предлаже** Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Инфекција *Cytomegalovirus*-ом и патогенеза експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса**“, кандидата др Јелене Миловановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

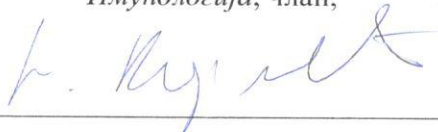
Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија* и

Онкологија, председник;



Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Имунологија, члан;



Проф. др Ирена Танасковић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан.



У Крагујевцу, 12.04.2017. године