

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-65/40 од 18.01.2017. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марине Милетић Ковачевића под називом:

„УЛОГА ГАЛЕКТИНА 3 У ПАТОГЕНЕЗИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ АУТОИМУНСКОГ МИОКАРДИТИСА“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан;
3. **Проф. др Нада Пејновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
4. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну области Имунологија, члан;
5. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Интерна медицина, члан.

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Марина Милетић Ковачевић је рођена 09.11.1984. године у Краљеву. Основну школу и средњу Медицинску школу је завршила у Краљеву. Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу је уписала школске 2003/2004 године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирала у новембру 2009. године са просечном оценом 9,71 као најбољи дипломац на Интегрисаним академским студијама медицине.

Током основних студија више пута је била награђиван као један од најбољих студената на години студија и као један од најбољих апсолвентата генерације. Као студент демонстратор помагала је у извођењу наставе на предмету Хистологија и ембриологија током школске 2005/2006 године.

Академске докторске студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке, уписала је 2010. године и положила усмени докторски испит у јануару 2013. године са оценом 10 (десет).

Почев од 26. децембра 2010. запослена је као сарадник у настави на Катедри за Хистологију и ембриологију, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од маја 2013. године је у звању асистента.

Била је учесник неколико домаћих и међународних конгреса.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Улога Галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса“

Предмет: Утврђивање улоге Галектина 3 (Gal-3) у инфламаторној фази у мишијем моделу експерименталног аутоимунског миокардитиса и профиброгене улоге у каснијим фазама хроничне инфламације у срцу.

Хипотезе: Галектин 3 има протективну улогу у раним инфламаторним фазама експерименталног аутоимунског миокардитиса, па одсуство Gal-3 чини C57BL/6 мишеве осетљивијим на индукцију болести. Позната је профиброгена улога Gal-3 у каснијим фазама експерименталног аутоимунског миокардитиса које карактерише развој фиброзе срца.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини на једном од водећих светских језика у научном часопису категорије M52 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. Jeftic I*, **Miletic Kovacevic M***, Jovicic N, Pantic J, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Galectin-3 deletion enhances visceral adipose tissue inflammation and dysregulates glucose metabolism in mice on a high-fat diet. *Serb J Exp Clin Res* 2016; 17 (3):231-239 (* први аутори – contributed equally) **M52- 1,5 бодова**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Миокардитис је најчешћи узрочник изненадне срчане смрти код адолесцената и младих људи и дефинише се као запаљење срчаног мишића са присуством мононуклеарног инфилтрата у интерстицијуму срца и оштећењем кардиомиоцита. Клиничка презентација миокардитиса може значајно да варира и да се манифестује аритмијама, синкопом или изненадном смрћу, као и да споро прогредира у дилатациону кардиомиопатију. У развијеним земљама, најчешћи узрочник миокардитиса су вирусне инфекције и то миокардитис изазван В3 коксаки вирусом. Већина болесника се спонтано опоравља од акутног вирусног миокардитиса, а приближно 10% оболелих развија хронични миокардитис са дилатационом кардиомиопатијом. Код многих пацијената са хроничним миокардитисом детектују се аутоантитела у серуму, што сугерише на аутоимунске механизме у патогенези болести. Аутоантитела су управљена према интрацелуларним антигенима, пре свега тешком ланцу миозина, тропонину I и митохондријалним антигенима. Различите фазе и форме миокардитиса су повезане са раном или повећаном продукцијом IL-12, IFN- γ (Th1 цитокин), IL-4, IL-13 (Th2

цитокини) и IL-23 који је неопходан за преживљавање и активност Th17 лимфоцита. Галектин-3 (Gal-3) је члан фамилије β -галактозид-везујућих лектина и експримиран је на многим ћелијама имунског система и има важну улогу у регулацији инфламације. Интрацелуларни Gal-3 има улогу у ћелијском расту, апоптози и везивању mRNA, док екстрацелуларни Gal-3 учествује у инфламаторним процесима везаним за хемотаксу, активацију и адхезију леукоцита. У срчаном ткиву Gal-3 позитивне ћелије се углавном налазе у интерстицијуму док кардиомиоцити не експримирају Gal-3. Међутим, са напредовањем миокардитиса се повећава експресија овог молекула у срчаном ткиву.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Значај истраживања се огледа у томе што би резултати овог истраживања указали на потенцијалну улогу Gal-3 у раној инфламаторној фази експерименталног аутоимунског миокардитиса. Резултати би могли да укажу на евентуалну терапијску примену галектина и њихових блокатора.

Циљ истраживања

Испитати улогу Gal-3 у патогенези аутоимунског миокардитиса након апликације MyHC $\alpha_{334-352}$ пептида у мишјем моделу EAM

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Дефинисати и показати разлике у степену хипертрофије срца између WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева, одређивањем односа између тежине перфундованог срца и укупне телесне тежине
2. Дефинисати и квантификовати степен дегенерације и некрозе кардиомиоцита код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
3. Дефинисати и квантификовати инфламаторне промене срца у миокарду хистолошким бојењима код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
4. Дефинисати и квантификовати фиброзу срца хистолошким бојењима код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
5. Испитати фенотипске и функционалне карактеристике ћелија које посредују у инфламацији и фибрози у срцу код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
6. Испитати фенотипске и функционалне карактеристике ћелија које посредују у инфламацији у слезини и ингвиналним лимфним чворовима код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
7. Испитати експресију гена који посредују у процесу фиброзе срца *collagen 1*, *collagen 3*, *procollagen1A(I)*, *α -SMA* и експресију гена за профибротичке цитокине IL-33, IL-13, IL-17 и TGF- β код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
8. Испитати биохемијске параметре оштећења срца са високом сензитивношћу и специфичношћу, одеђивањем концентрације тропонина И (cTnI) и креатин киназе-MB (CK-MB) код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева
9. Испитати ефекте Gal-3 на серумски ниво цитокина IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-23, IL-17, IL-18 и IL-23 у системској циркулацији код WT C57BL/6 и Gal-3 дефицијентних C57BL/6 мишева

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања спроведена на анималним моделима миокардитиса индукованих В3 коксаки вирусом или имунизацијом срчаним миозином су показала да је миокардитис болест посредована аутоимунским механизмима. Миозин срца је доминантан аутоантиген у вирусом индукованом миокардитису што је потврђено пасивном администрацијом антимиозинских антитела и адоптивним трансфером CD4⁺T лимфоцита специфичним за миозин и развија се кроз три фазе које карактеришу различити патогенетски механизми. Прва рана фаза инфламације је индукована антигенима најчешће вирусног порекла, друга фаза инфламације је посредована аутоимунским механизмима и трећа хронична фаза коју карактерише развој фиброзе срца. Резултати истраживања показују да је експериментални аутоимунски миокардитис преваходно посредован CD4⁺T лимфоцитима и то Th1, Th2 и Th17 лимфоцитима у зависности од фазе болести. Улога Gal-3 је испитивана у различитим аутоимунским и инфламаторним болестима и показано је да делеција гена за галектин 3 атенуира или погоршава болест у зависности од природе патофизиолошког процеса и врсте ткива/органа. Публиковане студије показују да у експерименталном моделу вирусног миокардитиса постоји већа експресија и продукција Gal-3 од стране макрофага срца, као и да Gal-3 има значајну улогу у пролиферацији срчаних фибробласта и настанку срчане фиброзе, што има за последицу повећан ризик од развоја срчане инсуфицијенције. Такође, резултати клиничких студија показују да је серумски ниво Gal-3 важан предиктор исхода и у акутној и хроничној срчаној слабости. Упркос доказима који показују да је Gal-3 укључен у патофизиологију срчане слабости, остаје непозната улога овог молекула у патогенези аутоимунског миокардитиса.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

У питању је експериментална студија на животињама *in vivo*.

Експерименталне животиње

У експерименталној студији ће бити коришћени галектин 3 позитивни мишеви соја C57BL/6 (WT) и мишеви са циљаном делецијом гена за Gal-3 на C57BL/6 подлози (Gal3^{-/-}), мушког пола, старости 6-8 недеља. Све животиње ће бити одгајане 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*.

Индукција ЕАМ

Планирани модел индукције ЕАМ подразумева примену специјалног МуНС $\alpha_{334-352}$ пептида. Мишеви ће се имунизовати суспензијом која се састоји од МуНС $\alpha_{334-352}$ пептида и комплетног Фројндовога адјуванса у односу 1:1. Сваком мишу ће се субкутано у бок, апликовати 100 μ g МуНС $\alpha_{334-352}$ пептида у 100 μ l PBS-а и 100 μ l CFA са 500 μ g *Mycobacterium tuberculosis* 0. и 7. дана. Мишеви ће истог дана и за два дана примити интраперитонеално 200ng токсина пертусиса раствореног у 100 μ l дестиловане воде. Предвиђено трајање индукције је 21 дан.

Одређивање хипертрофије срца

Степен хипертрофије срца ће се одређивати 21. дана након индукције блести одређивањем односа између укупне телесне тежине миша и тежине претходно перфундованог срца.

Одређивање нивоа биохемијских параметара и цитокина у серуму

Концентрација cTnI и CK-MB као и IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-23, IL-17, IL-18 и IL-23 цитокина у системској циркулацији биће мерени у серуму мишева имуноензимским есејима (ELISA) према унапред утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Хистолошка бојења

Ткивни исечци срца након фиксације формалдехидом и калупљењем у парафину биће бојени haematoxylin-ом и eosin-ом и Sirtys Red бојењем. На патохистолошким препаратима ће се одређивати локализација запаљенског инфилтрата, интезитет запаљенске инфилтрације, дегенерација и некроза кардиомиоцита као и степен фиброзе срчаног мишића на основу патохистолошког скорa.

Процена степена и природе мононуклеарног инфилтрата у срцу методом имунохистохемије

Дистрибуција инфламаторних ћелија у циљним ткивима биће праћене микроскопирањем исечака одговарајућих ткива обојених haematoxylin-ом и eosin-ом, употребом светлосног микроскопа (BX51, Olympus, Japan) са припадајућом дигиталном камером. За даље испитивање фенотипски х карактеристика инфилтрисаних ћелија користиће се имунохистохемијско бојење. Ткивни исечци срца ће бити инкубирани са биотинисаним анти-мишјим F4/80, CD45, CD3, CD68 антителима а визуелизација ће се обавити уз помоћ Mouse Specific HRP/DAB Detection IHC Kit-a (Abcam).

Изолација ћелија за анализу методом проточне цитометрије (Flow cytometry)

Изолација мононуклеара из срца

Након жртвовања отвориће се мишевима грудни кош и перфундовати срце. Срчане шупљине се испирају са раствором који садржи 200 ml PBS-а (*Phosphate-buffered saline*, Gibcotm, USA) и 400 μ l хепарина концентрације 2000U са константним протоком од 10 ml/мин. 3 минута. Перфундовано и изоловано срце се пребацује у Петри шоље где ће се уситнити маказицама. Уситњено срчано ткиво биће дигестирано са 0,895 mg/ml колагеназе тип 2 (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) и 1mg/ml DNA-зе (Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) у раствору HBSS-а (*Hank's balanced salt solution*, Sigma-Aldrich, Germany), 55 минута на 37°C. Дигестирано ткиво ће механички бити пропуштено кроз 70 μ m-ско ћелијско сито (*BD Biosciences San Jose, CA, USA*). Добијени садржај центрифугирати на 400г са искљученом опцијом наглог кочења („with the off break setting”) 10 минута на собној температури. Након центрифугирања садржај поделити у две епрувете по 15ml и механички пропустити кроз ћелијско сито величине 40 μ m (BD Biosciences San Jose, CA, USA) са 10ml комплетног DMEM медијума (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, Sigma-Aldrich, St.Louis, USA) и центрифугирати на 400г са искљученом опцијом наглог кочења („with the off break setting”) 7 минута на собној температури. Одлити супернатант и додати 1 ml *FACS Buffer* (PBS, 0.5-1% BSA, 0.1% NaN₃ sodium azide). На тај начин ће се добити ћелијска суспензија, која ће се користити за проточну цитометрију.

Изолација мононуклеара из слезине

Након изолације опрано ткиво слезине биће уситњено маказицама. Добијени садржај пропустити кроз ћелијско сито величине 200 μm (BD Biosciences San Jose, CA, USA). Суспензију центрифугирати на 200г 10 минута, одлити супернатант и талог ресуспендовати у лизинг раствору (0,15 М NH_4CL , 10 mM KHCO_3 , 0.1 mM EDTA), и инкубирати 5 минута на собној температури уз повремено мешање. Долити медијум и центрифугирати на 200г 10 минута (*low speed*), одлити супернатант, поново опрати у медијуму и ресуспендовати у одговарајућој запремини медијума.

Изолација мононуклеара из лимфних чворова

Након екстирпације лимфни чворови биће пропуштени кроз ћелијско сито величине 40 μm (BD Biosciences San Jose, CA, USA). Након испирња лимфни чворови ће се растуриити хватаљкама и добијена суспензија биће пропуштена кроз ћелијско сито величине 20 μm (BD Biosciences San Jose, CA, USA). Добијени садржај центрифугирати на 500г на 4°C 5 минута и одлити супернатант. Добијени талог биће ресуспендован у 1ml лизинг раствора (0,15 М NH_4CL , 10 mM KHCO_3 , 0.1 mM EDTA), и оставити 5 минута на леду. Додати 9 ml комплетног медијума и мешати пипетом да би се блокирала лизинг солација и оставити 2 минута да би се ћелијски дебри исталожило. Ћелије пребацити у нову епрувету и центрифугирати на 500г на 4°C 5 минута и одлити супернатант. Коначно, добијени талог ресуспендовати у 2 ml комплетног медијума и избројати и одредити вијабилност ћелија.

Анализа фенотипа изолованих мононуклеарних ћелија

Изоловане ћелије из срца, слезине и ингвиналних лимфних чворова ће бити обележене флуорохром-коњугованим моноклонским анти-мишјим CD45, CD3, CD4, CD8, CD86, CD11c, CD11b, Ly6c, Ly6g, F4/80, CD206, CD273, NK1.1 и Gr-1 антителима (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) или одговарајућим изотипским контролама и инкубирани 30 минута на +4°C. У циљу интрацелуларног бојења изоловане ћелије ће бити инкубирани 5h на 37°C у присуству 50ng/ml phorbol 12-myristate 13-acetate-a (PMA, Sigma-Aldrich St.Louis, USA), 1 $\mu\text{g/ml}$ ionomycin-a (Sigma-Aldrich St.Louis, USA) и 0,8 μl Golgi Stop-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Након завршене инкубације, ћелије ће бити фиксирани и пермеабелизовани употребом BD Cytotfix/Сytoperm kit-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) и обележене одговарајућим анти-мишјим моноклонским антителима за IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-17, IL-6, IL-13, IL-23, FoxP3, IFN- γ , TNF- α (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: Примарна независна узрочна варијабла је присуство Gal-3, које је код *knock-out* мишева на C57BL/6 подлози, добијено циљаном делецијом гена за Gal-3.

Зависне варијабле:

- степен хипертрофије срца,
- патохистолошки скор ЕАМ,
- серумски нивои цитокина,
- серумски нивои СК-МВ,
- серумски нивои сTn-I,
- интезитет мононуклеарне инфилтрације у срчаном мишићу,
- промене у фенотипу имунских ћелија у лимфном чвору и слезини
- степен фиброзе срца

Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу броја F4/80⁺ ћелија у ткиву срца добијених у прелиминарним резултатима. Средња вредност броја F4/80⁺ ћелија у Gal3^{-/-} мишева била је 11,1±5,6, а и WT мишева 5,6±4,6. Студијски узорак је израчунат узимајући да је вероватноћа грешке I типа (α) 0.05, а снага студије (β) 0.8 за независни T тест, 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, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 24 за сваку од група. Ово је довољна величина узорка да се одбаци нулта хипотеза.

Статистичка анализа

За обраду података користиће се статистички пакет SPSS 22.0. Пре статистичке обраде података, испитаће се правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Све добијене вредности биће презентоване као средња вредност ± стандардна грешка (SE) или као медијане (5., 25., 75. и 95. перцентил). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група је одређена на $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Упркос чињеници да делеција гена за Gal-3 атенуира Th1 зависне аутоимунске болести очекује се да ће у EAM исход бити различит због улоге урођеног и стеченог имунитета типа 2 у патогенези ове болести. Очекује се да делеција гена за Gal-3 у експерименталном мишијем моделу аутоимунског миокардитиса интензивира болест, да појача инфламацију и оштећење ткива срца. Такође, очекује се да делеција гена за Gal-3 смањи активност фибробласта, миофибробласта и продукцију колагена, а тиме и следствено фиброзу срца.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Користећи комплементарне експерименталне приступе код Gal-3 дефицијентних мишева и одговарајућих контрола, биће испитана улога галектина 3 у раној инфламаторној фази експерименталног аутоимунског миокардитиса. Методом проточне цитометрије ће се анализирати утицај Gal-3 на састав инфилтрата срца, фенотип и цитокински профил мононуклеарних ћелија које инфилтришу срце. Утврдиће се утицај Gal-3 на фиброзу срчаног мишића.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **Доц. др Биљану Љујић**, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика. 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. **Ljujic B**, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep* 2013; 3:2298. doi: 10.1038/srep02298.
2. Volarevic V, Milovanovic M, **Ljujic B**, Pejnovic N, Arsenijevic N, Nilsson U, Leffler H, Lukic ML. Galectin-3 deficiency prevents concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology* 2012; 55(6):1954-1964
3. Milovanovic M, Volarevic V, **Ljujic B**, Radosavljevic G, Jovanovic I, Arsenijevic N, Lukic ML. Deletion of IL-33R (ST2) Abrogates Resistance to EAE in BALB/C Mice by Enhancing Polarization of APC to Inflammatory Phenotype. *Plos ONE* 2012;7(9):e45225.
4. **B. Ljujic**, G. Radosavljevic, I. Jovanovic, S. Pavlovic, N. Zdravkovic, M. Milovanovic, Lj. Acimovic, M. Knezevic, D. Bankovic, D. Zdravkovic, N. Arsenijevic. Elevated serum level of IL-23 correlates with expression of VEGF in human colorectal carcinoma. *Archives of Medical Research* 2010; 41:182-189
5. Radosavljevic G, **Ljujic B**, Jovanovic I, Srzentic Z, Pavlovic S, Zdravkovic N, Milovanovic M, Bankovic D, Knezevic M, Acimovic LJ, Arsenijevic N. Interleukin-17 may be a valuable serum tumour marker in patients with colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2010; 57(2): 135-144.

4. Научна област дисертације

Медицина.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Микробиологија и имунологија, председник

2. **Проф. Др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

3. **Проф. др Нада Пејновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

4. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну области Имунологија, члан

5. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

Др мед. Марина Милетић Ковачевић асистент у настави на предмету Хистологија и ембриологија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу на основу увида у досадашње стручне, научне и педагошке активности испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

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

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација имати значајан научни и практични допринос у намери да се утврди улога Галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Марине Милетић Ковачевић под називом „Улога Галектина 3 у патогенези експерименталног аутоимунског миокардитиса“, и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор – емеритус, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Микробиологија и имунологија, председник

.....

2. **Проф. Др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

.....

3. **Проф. др Нада Пејновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

.....

4. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну области Имунологија, члан

.....

5. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Интерна медицина, члан

.....

У Крагујевцу, 27.01.2017. године