

## **НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На основу Закона о научноистраживачкој делатности („Службени гласник РС“, бр. 110/05 и 50/06-исправка) и Правилника о начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача („Службени гласник РС“, бр. 38/2008), Наставно-научно веће Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на својој седници од 28. новембра 2012. године именовало је Комисију за утврђивање испуњености услова за стицање научноистраживачког звања научни сарадник за др сц. мед. Марије Миловановић, у следећем саставу:

1. проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. проф. др Нада Пејновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
3. проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Комисија је анализирали пријаву кандидата др сц. мед. Марије Миловановић, асистента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, за избор у научноистраживачко звање научни сарадник.

На основу приложене документације подноси се Наставно-научном већу следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ**

Марија Миловановић рођена је 09. 05. 1979. године у Крагујевцу. Дипломирала је 2006. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2006/2007. године. Усмени докторски испит положила је 2008. године.

Од фебруара 2008. радила је као Инструктор за практичну наставу на предмету Микробиологија и имунологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од новембра 2008. до септембра 2010. је радила као сарадник у настави на предмету Микробиологија и имунологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од септембра 2010. до данас ради као асистент на предмету Микробиологија и имунологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од августа 2008. до маја 2011. радила на ФП7 пројекту Европске Уније „Центар за претклиничко испитивање активних супстанци“. Од 1. маја 2010 године је на Специјалистичким студијама из Имунологије на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Докторску дисертацију под називом: "Улога ST2 молекула у патогенези експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса (ЕАЕ)" одбранила је 26.09.2012. на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

### **Међународна научна сарадња**

У периоду јун-јул 2009. Марија Миловановић је боравила на Институту Кири у Паризу на стручном усавршавању у лабораторији проф. Филипа Шатријеа, а у мају 2012. на институту Бернхард Нохт у Хамбургу.

### **Чланство у научним друштвима**

Члан је Друштва имунолога Србије.

## **2. НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКИ РАД**

Од 2008. године активно се бавим научно-истраживачким радом у лабораторији за Клиничку и експерименталну имунологију, Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Континуирани рад огледа се у учешћу на бројним пројектима које финансира Министарство за науку и технолошки развој Републике Србије, као и Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Марија Миловановић је остварила 104 бода по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима:

- седамнаест радова у целини публикована у научним часописима међународног значаја;
- четири рада у целини публикована у националним часописима;
- одбрањена докторска дисертација.

### 3. БИБЛИОГРАФИЈА

Научни радови објављени у целини у часописима међународног значаја (M20):

1. **Milovanovic M**, Volarevic V, Ljujic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, Arsenijevic N and 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. **M21-8 бодова**
2. Jiang HR, **Milovanović M**, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, Alves-Filho JC, Togbe D, Goodyear CS, Linington C, Xu D, Lukic ML, Liew FY. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- $\gamma$  production and inducing alternatively activated macrophages. Eur J Immunol. 2012;42(7):1804-14. **M21-8 бодова**
3. A. Volarevic, B. Ljujic, V. Volarevic, **M. Milovanovic**, T. Kanjevac, A. Lukic, N. Arsenijevic. A new semiquantitative method for evaluation of metastasis progression. J BUON. 2012;17:585-590. **M23-3 бода**
4. M. Arsenijević, **M. Milovanović**, V. Volarević, D. Čanović, N. Arsenijević, T. Soldatović, S. Jovanović, Ž.D. Bugarčić. Cytotoxic properties of platinum(IV) and dinuclear platinum(II) complexes and their ligand substitution reactions with guanosine-50-monophosphate. Transition Met Chem 2012; 37(5):481-488. **M23-3 бода**
5. J.M. Vujić, G.N. Kaluđerović, B.B. Zmejkovski, **M. Milovanović**, V. Volarević, N. Arsenijević, T.P. Stanojković, S.R. Trifunović. Stereospecific ligands and their complexes. Part X: Synthesis, characterization and in vitro antitumoral activity of platinum(IV) complexes with O,O0-dialkyl-(S,S)-ethylenediamine-N,N0-di-2-(4-methyl)pentanoate ligands. Inorganica Chimica Acta 2012; 390:123–128. **M23-3 бода**
6. Kanjevac T, **Milovanovic M**, Volarevic V, Lukic ML, Arsenijevic N, Markovic D, Zdravkovic N, Tesic Z, Lukic A. Cytotoxic effects of glass ionomer cements on human dental pulp stem cells correlate with fluoride release. Med Chem. 2012;8(1):40-5. **M23-3 бода**
7. Arsenijević M, **Milovanovic M**, Volarevic V, Djeković A, Kanjevac T, Arsenijević N, Dukić S, Bugarčić ZD. Cytotoxicity of gold(III) complexes on A549 human lung carcinoma epithelial cell line. Med Chem. 2012;8(1):2-8. **M23-3 бода**

8. Radosavljevic G, Volarevic V, Jovanovic I, **Milovanovic M**, Pejnovic N, Arsenijevic N, Hsu DK, Lukic ML. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res.* 2012 Apr;52(1-2):100-10. **M22-5 бодова**
9. **Milovanovic M**, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res.* 2012;52(1-2):89-99. **M22-5 бодова**
10. Volarevic V, **Milovanovic M**, Ljubic 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):1954-64. **M21-8 бодова**
11. Vujić JM, Kaluđerović GN, **Milovanović M**, Zmejkovski BB, Volarević V, Živić D, Đurđević P, Arsenijević N, Trifunović SR. Stereospecific ligands and their complexes. Part VII. Synthesis, characterization and in vitro antitumoral activity of platinum(II) complexes with O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(4-methyl)pentanoic acid. *Eur J Med Chem.* 2011;46(9):4559-65. **M21-8 бодова**
12. Volarevic V, Mitrovic M, **Milovanovic M**, Zelen I, Nikolic I, Mitrovic S, Pejnovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis. *J Hepatol.* 2012;56(1):26-33. **M21-8 бодова**
13. Volarevic V, **Milovanovic M**, Djekovic A, Petrovic B, Arsenijevic N, Bugarcic ZD. The cytotoxic effects of some selected gold(III) complexes on 4T1 cells and their role in the prevention of breast tumor growth in BALB/c mice. *J BUON.* 2010;15(4):768-73. **M23-3 бода**
14. Vujić JM, Cvijović M, Kaluđerović GN, **Milovanović M**, Zmejkovski BB, Volarević V, Arsenijević N, Sabo TJ, Trifunović SR. Palladium(II) complexes with R(2)edda derived ligands. Part IV. O,O'-dialkyl esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-2-(4-methyl)-pentanoic acid dihydrochloride and their palladium(II) complexes: synthesis, characterization and in vitro antitumoral activity against chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Eur J Med Chem.* 2010 Sep;45(9):3601-6. **M21-8 бодова**
15. **Milovanović M**, Djeković A, Volarević V, Petrović B, Arsenijević N, Bugarcic ZD. Ligand substitution reactions and cytotoxic properties of [Au(L)Cl<sub>2</sub>](+) and [AuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>]+ complexes (L=ethylenediamine and S-methyl-l-cysteine). *J Inorg Biochem.* 2010;104(9):944-9. **M21-8 бодова**
16. Radosavljevic G, Ljubic 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):135-44. **M23-3 бода**

17. Ljubic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pavlovic S, Zdravkovic N, **Milovanovic M**, Acimovic Lj, Knezevic M, Bankovic D, Zdravkovic D and Arsenijevic N. Elevated Serum Level of IL-23 Correlates with Expression of VEGF in Human Colorectal Carcinoma. *Archives of Medical Research* 2010; 41(3):182-9. **M22-5 бодова**

### **Научни радови објављени у целини у часописима националног значаја (M50)**

1. Volarevic V, **Milovanovic M**, Arsenijevic N, Lukic M. The new semi-quantitative method for determination of liver damage after Concanavalin A administration. *Ser J of Exp and Clin Res*. 2010; 11: 45-48. **M52 1.5 бод**
2. Kanjevac T, **Milovanović M**, Volarević V, Arsenijevic N. Fluoride release from glass ionomer cements correlates with necrotic death of human dental pulp stem cells. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 12 (2): 67-70. **M52 1.5 бод**
3. Jovanovic I, Radosavljevic G, **Milovanovic M**, Martinova K, Pejnovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. Suppressed Innate Immune Response against Mammary Carcinoma in BALB/C Mice. *Ser J Exp Clin Res* 2012; 13 (2): 55-61. **M52 1.5 бод**
4. Volarević V, **Milovanović M**, Djekovic A, Bugarcic Z, Arsenijevic N. Cytotoxic effects of selected gold (III) complexes on murine BCL-1 B lineage leukemia cell line. *Ser J Exp Clin Res* 2012; 13 (3): 99-102 **M52 1.5 бод**

### **МАГИСТАРСКЕ И ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ (M70)**

Одбрањена докторска дисертација из области Имунологије: **M71=6 бодова**

УЛОГА ST2 МОЛЕКУЛА У ПАТОГЕНЕЗИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ  
АУТОИМУНСКОГ ЕНЦЕФАЛОМИЈЕЛИТИСА (ЕАЕ)

## Педагошка активност

Као асистент за ужу научну област Микробиологија и имунологија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, др сц. мед. Марија Миловановић води наставу на интегрисаним академским студијама медицине (предмети: Микробиологија и имунологија, Клиничка имунологија), интегрисаним академским студијама стоматологије (предмет: Микробиологија и имунологија), интегрисаним академским студијама фармације (предмети: Биологија ћелије са хуманом генетиком и уводом у микробиологију, Фармацеутска микробиологија, Имунофармакологија и лечење хроничних болести), основним струковним студијама (предмет: Микробиологија и имунологија).

## 4. АНАЛИЗА РАДОВА

Кроз досадашњи научноистраживачки рад научна компетентност др сц. мед. Марије Миловановић се може сумирати у следећем сажетку категоризације и евалуације научних резултата:

Радови међународног значаја (**M20**)

$$M21 = 7 \times 8 \text{ бодова} = \mathbf{56 \text{ бодова}}$$

$$M22 = 3 \times 5 \text{ бодова} = \mathbf{15 \text{ бодова}}$$

$$M23 = 7 \times 3 \text{ бода} = \mathbf{21 \text{ бод}}$$

Радови националног значаја (**M50**)

$$M52 = 4 \times 1.5 \text{ бод} = \mathbf{6 \text{ бодова}}$$

Одбраћена магистарска теза и докторска дисертација (**M70**)

$$M71 = 1 \times 6 \text{ бодова} = \mathbf{6 \text{ бодова}}$$

**УКУПНО: 104 бода**

Оригинални допринос науци и струци др сц. мед. Марије Миловановић се може поделити на следеће целине:

### **1) Допринос изучавању улоге IL-33/ST2 сигналног пута у аутоимуности**

Др Миловановић је испитивала потенцијални ефекат сигнала генерисаних на ST2 молекулу на патогенезу експерименталног аутоимунског енцефаломијелитиса. Бројна истраживања потврђују значајну улогу IL-33/ST2 сигналног пута у патогенези бројних болести. На основу резултата публикованих у часопису *Plos One*. (*Milovanovic et al. PLoS One. 2012;7(9):e45225.*) евидентно је да делеција гена за ST2 молекулу уклања природну резистенцију BALB/c мишева на индукцију ЕАЕ. У инфилтратима мозга и кичмене мождине ST2<sup>-/-</sup> мишева је у поређењу са BALB/c WT мишевима су забележени значајно већи апсолутни бројеви CD4<sup>+</sup> Т лимфоцита који садрже инфламаторне цитокине. Пасивним трансфером ST2<sup>-/-</sup> лимфоцита рестимулисаних *in vitro* MOG<sub>35-55</sub> пептидом изазвани су клинички знаци ЕАЕ и код ST2<sup>-/-</sup> и BALB/c WT мишева. Значајно већи проценат ST2<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> лимфоцита *in vitro* рестимулисаних MOG<sub>35-55</sub> пептидом као и *ex vivo* анализираних је експримирао T-bet и IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и GM-CSF у поређењу са ћелијама BALB/c WT мишева. ST2<sup>-/-</sup> мишеви су у поређењу са BALB/c WT мишевима имали и веће проценте CD4<sup>+</sup> лимфоцита који експримирају хемокинске рецепторе важне за миграцију ових ћелија у ЦНС. Дренирајући лимфни чворови ST2<sup>-/-</sup> мишева су имали већи проценат CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ћелија које садрже проинфламаторне цитокине IL-6 и IL-12 и са већом експресијом маркера активације. Трансфером ST2<sup>-/-</sup> а не и WT дендритских ћелија индукован је ЕАЕ код BALB/c WT мишева претходно имунизованих MOG<sub>35-55</sub> пептидом. Дефицијенција ST2 молекула ублажава природну резистенцију BALB/c мишева на индукцију ЕАЕ утичући првенствено на диференцијацију инфламаторних антиген презентујућих ћелија и последичну диференцијацију енцефалиогених Т лимфоцита у регионалном лимфном чвору пре него на њихову функцију у циљном ткиву.

### **2) Допринос испитивању утицаја IL-33/ST2 и Gal3 на патогенезу експерименталног фулминантног хепатитиса**

Др Миловановић је испитивањима утицаја IL-33/ST2 и Gal3 на патогенезу експерименталног фулминантног хепатитиса показала да активација IL-33/ST2 сигналног пута превенира оштећење хепатоцита у хепатитису индукованом конканавалином А, подстичући поларизацију Th2 имунског одговора и смањујући инфлукс инфламаторних ћелија у јетру. Превентивна примена IL-33 супримира проапоптотске и инхибира антиапоптотске протеине у ConA хепатитису. Делеција Gal3 гена и превентивна примена инхибитора галектина 3 редукује оштећење јетре у ConA хепатитису, смањујући инфлукс инфламаторних ћелија, инхибирајући секрецију инфламаторних цитокина и подстичући алтернативну активацију макрофага.

### **3) Допринос испитивању потенцијално нових антитуморских агенаса**

Др Миловановић се бави *in vitro* и *in vivo* испитивањем антитуморске активности новосинтетисаних комплекса платине, паладијума и злата. Резултати ових студија у

којима су коришћене ћелије хроничне лимфоцитне леукемије и различите туморске линије су показали да испитивани комплекси паладијума и платине испољавају већу цитотоксичност у односу на цисплатину

#### **4) Допринос изучавању односа p53 и VEGF-a са IL-17 и IL-23 код пацијената са колоректалним туморима у циљу разумевање њихове улоге у патогенези и предиктивног значаја**

Др Миловановић се бави испитивањем патогенезе, имунског одговора и прогностичких фактора код колоректалних карцинома. Испитивање је обухватило анализирање односа експресије туморских маркера p53 и VEGF-a (енгл. *Vascular Endothelial Growth Factor*) у ткиву тумора са серумским вредностима цитокина IL-17 и IL-23 код пацијената са туморима колоректалне регије. Јасно се уочавају повишене серумске вредности IL-17 и IL-23 код пацијената са туморима у односу на здраву контролу. Показана је и негативна корелација између IL-17 и експресије p53: вредности IL-17 су више код пацијената који не експримирају p53 у туморском ткиву. Такође, вредности IL-23 су више код пацијената са високом експресијом VEGF-a у туморском ткиву. IL-17 може бити значајан маркер за пацијенте са колоректалним карциномом и комбинована анализа експресије p53 и VEGF-a може да пружи додатне информације о исходу болести.

## **ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ**

На основу укупног броја бодова и броја публикација у врхунским научним часописима по критеријумима министарства др Марија Миловановић испуњава услове (закон о научноистраживачкој делатности, Службени гласник Републике Србије бр. 110/05 и 50/06-исправка и правилник о поступку начина вредновања и квантитативног исказивања научноистраживачких резултата истраживача, Службени гласник Републике Србије бр. 38/08) за избор у највише научно звање, научни саветник. Како се ради о талентованом и науци изузетно посвећеном истраживачу, референти сматрају да кандидат неће имати тешкоћа да испуни услове за даље унапређење и по најстрожим интернационалним критеријумима. Из тих разлога члановима комисије је част и задовољство да предложи Наставно-научном већу Факултета медицинских наука да утврди предлог да се др Марија Миловановић изабере у звање научни сарадник.



## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

---

Проф. др Миодраг Лукић  
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
ужа научна област Микробиологија и имунологија

---

Проф. др Нада Пејновић  
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
ужа научна област Патолошка Физиологија

---

Проф. др Небојша Арсенијевић  
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
ужа научна област Микробиологија и имунологија и Основи онкологије

У Крагујевцу, 12.12.2012.године