

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 16. априла 2014. године именовало је Комисију за утврђивање испуњености услова за стицање научноистраживачког звања научни сарадник за доц. др. Биљану Љујић, у следећем саставу:

- 1) Проф. др Миодраг Стојковић, професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Генетика
- 2) Проф. др Небојша Арсенијевић, члан, професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и Имунологија и Основи онкологије
- 3) Проф. др Срђан Пешић, члан, професор Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Фармакологија.

Комисија је анализирао пријаву кандидата др сц. мед. Биљане Љујић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, за избор у научноистраживачко звање научни сарадник.

На основу приложене документације подноси се Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Биљана Љујић рођена је 23. 11. 1974. године у Новој Вароши. Дипломирала је 2005. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2005/2006. године. Усмени докторски испит положила је 2007. године.

Од јуна 2007. радила је као Асистент на предмету Генетика на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од јануара 2014. до данас ради као Доцент на предмету Генетика на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Од 1. марта 2012 године је на Специјалистичким студијама из Имунологије на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Докторску дисертацију под називом: "Испитивање улоге и значаја STAT3 молекула и хуманих мезенхималних матичних ћелија у експерименталном моделу тумора дојке" одбранила је 14.10.2013. на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Чланство у научним друштвима

Члан је Друштва имунолога Србије.

2. НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Од 2007. 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.

Доц. др Биљана Љујић је остварила 74.5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима:

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

3. БИБЛИОГРАФИЈА

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

1. **Ljujic B**, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, Arsenijevic N, Lukic L M, Stojkovic M. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *SCIENTIFIC REPORTS* 2013; 3:2298. **M21-8 бодова**
2. Volarevic V, **Ljujic B**, Stojkovic P, Lukic A, Arsenijevic N, Stojkovic M. Human stem cell research and regenerative medicine—present and future. *British Medical Bulletin* 2011;99(1):155-168. **M21-8 бодова**
3. 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 Jun;55(6):1954-64. **M21-8 бодова**
4. 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. **M21-8 бодова**
5. **Ljujic 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**
6. 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):135-44. **M23-3 бода**
7. Kastratovic T, Tanaskovic I, Lackovic V, Sorak M, Stankovic V, **Ljujic B**, Sedlar S, Zivanovic A. Mitotic activity of smooth muscle of the mioma: Does hormonal stimulation have an effect on the number of mitosis? *Arch Biol Sci, Belgrade* 2010;62(1):39-45. **M23-3 бода**

8. Volarevic A, **Ljujic B**, Volarevic V, Milovanovic M, Kanjevac T, Lukic A, Arsenijevic N. A new semiquantitative method for evaluation of metastasis progression. *J BUON* 2012; 17:585-590. **M23-3 бода**
9. Arsenijević S, **Ljujić B**, Stošić I, Grujičić D, Marinković D, Milošević-Djordjević O. Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in women of central Serbia-lack of association with uterine myoma. *Arch Biol Sci, Belgrade* 2013; vol. 65; 2. **M23-3 бода**
10. Ilic M, Prodovic T, Milosavljevic Z, **Ljujic B**. Mortality from Stomach Cancer in Serbia, Excluding the Province of Kosovo, in the 1991-2009 Period. *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION* 2013; 4(3):2067- 2070. **M23-3 бода**
11. Bojic S, Volarevic V, **Ljujic B**, Stojkovic M. Dental stem cells-characteristics and potential. *Histology and Histopathology* 2014; 29(6):699-706. **M22-5 бодова**
12. Popovic Milenkovic M, Tomovic M, Brankovic S, **Ljujic B**, Jankovic S. Antioxidant and anxiolytic activities of crataegus nigra wald. et kit berries. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* 2014; 71(2):279-285. **M23-3 бода**
13. Volarevic V, Bojic S, Nurkovic J, Volarevic A, **Ljujic B**, Arsenijevic N, Lako M, Stojkovic M. "Stem Cells as New Agents for the Treatment of Infertility: Current and Future Perspectives and Challenges," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 507234, 8 pages, 2014. doi:10.1155/2014/507234. **M22-5 бодова**

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

1. **Ljujic B** и Stojkovic M. Methods for derivation of human embryonic stem cells. *Ser J Exp Clin Res* 11 (2010) 25-31. **M52-1,5 бода**
2. Milosavljević Z и **Ljujić B**. In vitro production of human dermal equivalent. *Med Pregl.* 2010; 63(7-8):459-64. **M51-2 бода**

МАГИСТАРСКЕ И ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ (M70)

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

ИСПИТИВАЊЕ УЛОГЕ И ЗНАЧАЈА STAT3 МОЛЕКУЛА И
ХУМАНИХ МЕЗЕНХИМАЛНИХ МАТИЧНИХ ЋЕЛИЈА У
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ ТУМОРА ДОЈКЕ

Педагошка активност

Од јуна 2007. године као асистент за ужу научну област Генетика на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, др. Биљана Љујић је водила наставу на интегрисаним академским студијама медицине (предмет: Хумана генетика), интегрисаним академским студијама стоматологије (предмет: Генетика са биологијом), интегрисаним академским студијама фармације (предмет: Биологија ћелије са хуманом генетиком и уводом у микробиологију) и од фебруара 2014. године као доцент води наставу на основним струковним студијама (предмет: Хумана генетика).

4. АНАЛИЗА РАДОВА

Кроз досадашњи научноистраживачки рад научна компетентност доц. др Биљане Љујић се може сумирати у следећем сажетку категоризације и евалуације научних резултата:

Радови међународног значаја (**M20**)

$$M21 = 4 \times 8 \text{ бодова} = \mathbf{32 \text{ бода}}$$

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

$$M23 = 6 \times 3 \text{ бода} = \mathbf{18 \text{ бодова}}$$

Радови националног значаја (**M50**)

$$M51 = 1 \times 2 \text{ бода} = \mathbf{2 \text{ бодова}}$$

$$M52 = 1 \times 1.5 \text{ бод} = \mathbf{1.5 \text{ бодова}}$$

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

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

УКУПНО: 74.5 бодова

Оригинални допринос науци и струци доц. др. Биљане Љујић се може поделити на следеће целине:

1) Допринос изучавању улоге хуманих мезенхималних матичних ћелија у расту и метастазирању експерименталног тумора дојке

Доц. др Љујић је испитивала потенцијални хуманих мезенхималних матичних ћелија на патогенезу експерименталног тумора дојке. Бројна истраживања потврђују значајну улогу мезенхималних матичних ћелија у патогенези бројних болести. На основу резултата публикованих у часопису *SCIENTIFIC REPORTS*. (*Ljujic et al. SCIENTIFIC REPORTS. 2013; 3:2298.*) евидентно је да интравенска апликација хуманих мезенхималних матичних ћелија, на дозно зависан начин, поспешује раст и метастазирање експерименталног тумора дојке. Показано је да системска апликација hMSC у BALB/c мишеве којима су трансплантиране 4T1 туморске ћелије, промовише раст и метастазирање тумора дојке. Ови тумор промовишући ефекти hMSC нису последица активације STAT3 пута у туморском ткиву. Детектована промоција раста и метастазирања тумора удружена је са смањеном цитотоксичном активношћу спленocyта, NK и CD8+ Т ћелија *in vitro*. Оболели мишеви којима су апликоване hMSC имали су значајно нижи проценат CD3+NKp46+ NKT-like ћелија и значајно виши проценат CD4+Foxp3+ Т ћелија, уз истовремено повећан ниво Th2 и смањен ниво Th1 цитокина у серуму. Такође, значајно више CD4+ IL-10+ Т лимфоцита детектовано је у истој групи мишева. Добијени резултати показују да прогресија и метастазирање тумора дојке у групи мишева третираних hMSC кореспондира у највећој мери са повишеним нивоом Th2 цитокина и повећаним процентом CD4+Foxp3+ Т ћелија. Дати су први докази да интравенска апликација hMSC у експерименталном моделу тумора дојке повећава заступљеност Th2 и Treg лимфоцита у слезинама оболелих мишева што има за последице повећање концентрације имуносупресивних цитокина у циркулацији, снижене активности цитотоксичких ћелија неспецифичне и специфичне имуности и следствену убрзану прогресију карцинома дојке што се мора имати у виду приликом потенцијалне системске примене MSC у различитим патолошким стањима.

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

Доц. др Љујић 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 молекула уклања природну резистенцију BALB/c мишева на индукцију ЕАЕ. 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.

Доц. др Љујић 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 утицаја генског полиморфизма на учесталост миома

Доц. др Љујић се бави испитивањем полиморфизма GSTT1 и GSTM1 гена код пацијенткиња оболелих од миома. Резултати ових студија су показали да полиморфизам GSTT1 и GSTM1 гена, комбиновано или посебно, није фактор ризика за појаву миома код жена у централној Србији.

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

Доц. др Љујић се бави испитивањем патогенезе, имунског одговора и прогностичких фактора код колоректалних карцинома. Испитивање је обухватило анализирање односа експресије туморских маркера p53 и VEGF-а (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-а у туморском ткиву. IL-17 може бити значајан маркер за пацијенте са колоректалним карциномом и комбинована анализа експресије p53 и VEGF-а 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 доц. др Биљана Љујић 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 доц. др Биљана Љујић изабере у звање научни сарадник.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Миодраг Стојковић
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
ужа научна област Генетика

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

Проф. др Срђан Пешић
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
ужа научна област Фармакологија

У Крагујевцу, 25.05.2014.године

