


ПРИМЉЕНО: 23.05.2024			
Број од	Број	Получено Бројност	
05	5431		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-872/25 од 20.11.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Јасмине Јоцић** под називом:

„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Др Мирјана Веселиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Др Иван Јовановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, члан;
3. **Др Бојана Стаменковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Јасмина Јоцић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Реуматоидни артритис (РА) је полигенски контролисана, аутоимунска болест у чијој патогенези централну улогу играју хронични запаљенски процеси у синовији, што за последицу има деструкцију хрскавице и коштане структура уз присуство системских манифестација. Глобална преваленца РА је 460 на 100.000 становника од 1980-2018. са интервалом предвиђања од 95% (0,06-1,27%). Упркос постојању бројних научних доказа, етиопатогенеза РА остаје недовољно јасна. Основну улогу у иминопатогенези реуматоидног артритиса играју цитокини произведени од активираних Т и В лимфоцита што за последицу има развој сложене интеракције ћелија у синовијалној мембрани. Као крајњи резултат настаје деструкција хрскавице и кости уз бројне системске манифестације. Циљ лечења је ремисија или ниска активност болести. Поред стандардних конвенционалних лекова који мењају ток болести, биолошки агенси, попут инхибитора IL-6 рецептора и инхибитора TNF-алфа су ефикасни у смањењу упале и оштећења зглобова

РА болесника. Упркос свим напорима, око 20-40% пацијената не постиже адекватну контролу болести и поред примене савремених терапијских опција. У случају изостанка или неадекватног лечења, хронични инфламаторни синовитис узрокује прогресивну инвалидност, системске компликације, скраћење животног века и озбиљне социоекономске трошкове. Напредак у бољем разумевању патогенезе ове болести може се користити као потенцијална мета за будући третман РА.

Породица IL-1, чији је представник IL-33, повезана је са бројним хроничним инфламаторним стањима као што су реуматска обољења. Главни извори овог интерлеукина су ендотелне ћелије, епителне ћелије, ћелије глатких мишића, кератиноцити и фибробласти. Он се везује за ST2 рецептор, који је конститутивно експримиран на различитим ћелијама имунског система, као што су Th2 лимфоцити регулаторни Т лимфоцити (Tregs), урођене лимфоидне ћелије (ILC2), M2 поларизовани макрофаги, мастоцити, еозинофили, базофили, неутрофили, NK, iNKT, али и на Th1 лимфоцитима и CD8⁺ Т лимфоцитима након активације. Након везивања IL-33 за ST2 рецептор, он покреће сигнални пут а као крајњи резултат, активирају се транскрипциони нуклеарни фактор κB (NFκB) и протеин киназа активирани митогеном (MAPK), што за последицу има пролиферацију, преживљавање ћелија и секрецију цитокина.

Иако IL-33 генерално индукује Th2 имунски одговор, показано је да IL-33 може иницирати и Th1 имунски одговор. Бројне студије су показале да блокирање функције IL-33-sST2, делеција ST2 гена или употреба ST2-специфичних антитела ублажава тежину болести код мишићних модела РА. *Matsuiama* и сар. су међу првима регистровали високе нивое IL-33 у серуму и синовијалној течности пацијената са РА.

Након потврде појачане експресије IL-33 у синовијалним фиброластима, показано је да стимулација ових фибробласта повећава производњу матриксне металопроотеиназе-3 (MMP-3), што доприноси губитку хрскавице у зглобовима. Упркос широко заступљеном мишљењу о штетном ефекту IL-33/ST2 у патогенези РА, постоје студије које имају супротне резултате. Једна од њих указује да потенцијални механизам његовог антиинфламаторног дејства може укључивати регулацију пролиферације Treg лимфоцита.

Интерлеукин 35 (IL-35) је члан IL-12 породица цитокина и одржава равнотежу између Tregs и Th17 лимфоцита, тако што промовише пролиферацију регулаторних Т (Tregs) и В (Bregs) лимфоцита, док истовремено инхибира пролиферацију свих подскупова Т ћелија, укључујући Th17 лимфоците, показујући на тај начин антиинфламаторна својства. *Yukiuan Li* и сарадници су показали да су повишени нивои IL-35 у серуму пацијената са РА доприносе побољшању клиничких (број болних и отечених зглобова) и параметара биохуморалне активности (ESR) болести. Такође је утврђено да IL-35 утиче на хуману остеокластогенезу тако што инхибира ниво експресије RANKL и повећава ниво експресије OPG (фактор инхибитора остеокластогенезе) у култивисаним FLS (синовијалним ћелијама сличним фибробластима).

Metnl/IL-41 (*Meteorin-like, Meteorin-β, Subfatin, Cometin*) је нови имуномодулаторни цитокин који је откривен 2004. године као неуротрофни цитокин. Стварају га алтернативно активирани макрофаги, има антиинфламаторну улогу и налази се у поткожном белом масном ткиву, нервном систему и баријерним ткивима као што су кожа, епител црева и респираторни епител. Недавне студије показале су да су серумски нивои овог цитокина смањени код оболелих од Graves-ове болести и дијабетес мелитуса типа 2. Насупрот томе вредности овог цитокина су повишене код аутоимунских болести као што су псоријазни артритис и реуматоидни артритис. Иако се интензивно истражују

специфични механизми дејства овог цитокина, постоје назнаке да је *Metrnl* повезан са Th2 имунским одговором. За сада постоји само неколико студија које су испитивале везу између IL-41 и реуматоидног артритиса. Користећи ткивну експресију, *Bridgewood C.* и сарадници су открили да је IL-41 високо експримиран код пацијената са реуматоидним и псоријазним артритисом што је доказано и у синовијалној течности ових пацијената. Виши нивои овог интерлеукина су примећени у серуму РА пацијената у поређењу са здравим контролама а доказана је и позитивна корелација са активношћу реуматоидног артритиса.

Иако је последњих година направљен напредак, потребно је више доказа да се разјасни тачна улога ових интерлеукина у патогенези РА.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

С обзиром да се у клиничким испитивањима показало да IL-33, IL-41 и IL-35 играју важну улогу у патогенези РА, важно је утврдити да ли ови цитокини могу бити показатељи терапијског одговора и прогностички фактори којима би се могла предвидети успешност различитих терапијских опција за лечење пацијената који болују од реуматоидног артритиса.

Као крајњи допринос ове студије могле би се очекивати евентуалне нове терапијске опције које би редуковале инвалидност, системске компликације, скраћење животног века и редуковале трошкове.

2.3. Наслов, циљ и хипотезе докторске дисертације

Наслов:

„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“

Циљеви:

1. Анализирати системске вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 у претходно дефинисаним групама.
2. Анализа утицаја различитих терапијских опција на параметре активности болести (клиничку слику, лабораторијске налазе и композитне индексе) и системске вредности цитокина од интереса;
3. Испитати повезаност системских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 са тежином клиничке слике и модалитетом примењене терапије;
4. Анализирати повезаност системских вредности цитокина IL-33, IL-35, IL-41 са вредностима других цитокина Th1/Th2/Th17 имунског одговора.

Хипотезе испитивања:

1. Вредности IL-33 и IL-41 су више а вредности IL-35 ниже у серуму РА болесника са тежом клиничком сликом
2. Различити терапијски приступи утичу на параметре активности болести и на нивое имунорегулаторних цитокина у серуму ових болесника

3. Нивои имунорегулаторних цитокина зависе од клиничке слике и модалитета примењене терапије
4. Постоји међусобна корелација са другим цитокинима Th1/Th2/Th17 имунског одговора

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као опсервациона, аналитичка студија пресека.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију чиниће пацијенти оба пола, старости веће од 18 година који испуњавају ЕУЛАР класификационе критеријуме за реуматоидни артритис. Спроводиће се у Центру за реуматологију, алергологију и клиничку имунологију, Клинике за интерну медицину, Клиничког центра Крагујевац (дневна болница) и Центру за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

Критеријуми за укључивање у студију су следећи:

- а) старији од 18 година са постављеном дијагнозом РА према дијагностичким критеријумима класификације.
- б) потписан информациони пристанак од стране пацијента.

Критеријуми за искључивање из студије су следећи:

- а) испитаници испод 18 година, труднице, дојиље и особе са смањеним когнитивним способностима
- б) инфекција и инфективни синдроми две недеље пре и у тренутку истраживања
- в) малигнитети било које локализације, хематолошке и психијатријске болести
- г) пацијенти са бубрежном инсуфицијенцијом и инсуфицијенцијом јетре
- д) пацијент који одбија сарадњу
- ђ) друге форме артритиса (изузев реуматоидног артритиса), аутоимунске болести (псоријаза, мултипла склероза и остале).

2.4.3. Узорковање

За потребе истраживања биће коришћен “згодни” узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци биће прикупљени од свих пацијента који испуњавају поменуте критеријуме, до прикупљања довољног броја испитаника према калкулацији величине узорка.

За ову студију постоји сагласност Етичког одбора установе у којој се истраживање спроводи.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

1. Зависне варијабле:

- IL-33, IL-35, IL-41

2. Независне варијабле:

- старост,
- дужина трајања болести,
- пол: мушки/женски
- групе прописаних лекова: TNF алфа инхибитори (етанерцепт, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб); IL-6 инхибитор (тоцилизумаб); антимериталит (метхотрексат).
- лабораторијске анализе: седиментација еритроцита, крвна слика, AST, ALT, CRP, RF и анти-CCP антитела биће одређивани помоћу комерцијалних ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) тестова. Све лабораторијске анализе биће одрађене у Служби за лабораторијску дијагностику, Универзитетског клиничког центра Крагујевац.
- Клинички параметри који ће бити праћени: Реуматолошки преглед ће укључити процену активности болести: врши се на основу броја болних и отечених зглобова, субјективне процене болесника и лекара помоћу тзв. ВАС скале (Визуелна Аналогна Скала) и лабораторијских параметара. Обједињавањем ових параметара добијају се индекси активности: DAS 28 SE и CDAI.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе испитаника за ово истраживање одређена је на основу полазних параметара снаге студије од 80% и величине грешке првог типа од 5% ($\alpha=0.05$) као и претпостављене величине ефекта средњег нивоа (partial eta squared 0.06) између посматраних група од 0,25 (effect size f). На основу ових критеријума применом G* power софтвера (f tests family), израчунато је да ће за ово истраживање бити потребно минимум 159 испитаника распоређених у четири групе. Обзиром да се може очекивати „расипање“ пацијената, укупан број испитаника биће повећан за 15% и износиће укупно 183.

2.4.6. Статистичка анализа

Сви подаци су обрађени у IBM SPSS верзија 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) софтверском пакету или R програмском окружењу (R Core Team, 2019). Нормалност расподеле ће бити испитивана на основу особина расподеле (асиметрија, спљоштеност, присуство екстремних вредности) применом *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се анализа варијанси – *ANOVA*, односно њен непараметријски еквивалент *Kruskal-Wallis* - ов тест. Када се буду упоређивали резултати две групе испитаника употребиће се параметарски *Student's t* тест за податке који имају нормалну дистрибуцију, док ће се подаци који имају неправилну расподелу поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. Резултати истраживања ће се изражавати као средња вредност \pm стандардна грешка (SE). Категоријске варијале биће изражене учесталošћу и процентуалном заступљеношћу разлика између група. Веза између две категоријске променљиве ће бити анализирана применом χ^2 -теста независних узорака или на основу *Fisher*- овог теста стварне

вероватноће, уколико је учесталост мала. Повезаност потенцијалних предикторских и зависних варијабли биће испитана применом регресионе анализе. Сматраће се да постоји статистички значајна разлика између посматраних група уколико је $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$. Резултати ће бити презентовани табеларно и графички.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Примарни значај овог истраживања огледа се у потенцијалној верификацији да ли различити терапијски приступи утичу на параметре активности болести и на нивое имунорегулаторних цитокина у серуму болесника са реуматоидним артритисом чиме би се потврдила њихова улога у патогенези ове болести.

Очекујемо да ће третман биолошком терапијом изменити цитокински профил у серуму пацијената што за последицу има побољшање контроле болести.

Имајући све у виду, значај истраживања огледа се у унапређењу предвиђања терапијског одговора у лечењу болесника са реуматоидним артритисом.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Вредности IL-33 и IL-41 су више а вредности IL-35 ниже у серуму РА болесника са тежом клиничком сликом. Јака позитивна корелација са активношћу болести може указивати на њену улогу као маркера активности болести и као могућег предиктора лошег исхода болести, што указује на потребу за агресивном иницијалном терапијом.

Неопходне су веће проспективне студије да би се разјаснила тачна улога ових интерлеукина у патогенези РА и да ли би он могао бити перспективна мета за терапијску интервенцију.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Јасмина Јоцић је рођена 26.08.1979. године у Нишу. Основну школу је завршила у Нишу као и средњу медицинску школу (смер физиотерапеут), обе са одличним успехом. Дипломирала је на Медицинском факултет Универзитета у Нишу 2007. године. Од 2010. године запослена у сталном радном односу у Институту за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“. Специјалистички испит из интерне медицине положила је 2020. године са одличним успехом. Активан је члан Удружења реуматолога Србије, од 2016. године до данас. Кандидат, Јасмина Јоцић, објавила је више научних радова, коауторски рад категорије M23 а као први аутор објавила је један рад категорије M51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Jocić J**, Pavlović S, Tomić-Lučić A. Role of IL-33 and IL-35 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Serbian Journal of experimental and clinical research: DOI: 10.2478/sjecr-2022-0037.

3. Предлог ментора

За ментора докторске дисертације кандидата Јасмине Јоцић предлаже се проф. др Слађана Павловић, ванредни професор за ужу научну област Микробиологија и имунологија

Универзитета у Крагујевцу, а за коментора проф. др Александра Томић Лучић, редовни професор факултета медицинских наука за ужу научну област Интерна медицина Предложени ментор и коментор поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања докторске дисертације и испуњавају све услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора - проф. др Слађана Павловић:

1. Petrovic A, Jovanovic I, Jurisevic M, Jovanovic MZ, Jovanovic MM, **Pavlovic S**, Arsenijevic N, Supic G, Vojvodic D, Jovanovic MM, Gajovic N. Metformin promotes antitumor activity of NK cells via overexpression of miRNA-150 and miRNA-155. *Am J Transl Res* 2023;15(4): 2727-2737.
2. **Pavlovic S**, Petrovic I, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, Lukic M. IL-33 prevents MLD-STZ induction of diabetes and attenuate insulinitis in prediabetic NOD mice. *Front Immunol.*2018.9:2646
3. Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, **Pavlovic S**, Miletic Kovacevic M, Jeftic I, Djukic A, Draginic N, Andjic M, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovicic N. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. *Front Endocrinol* 2020;11:30. doi:10.3389/fendo.2020.00030.
4. Sarenac Vulovic T, **Pavlovic S**, Lutovac M, Zdravkovic V, Sreckovic S, Zdravkovic N. Regulatory cytokines prescribe the outcome of the inflammation in the process of PEX production. *J Chin Med Assoc.*2019; 82(12):935-40.
5. Savić D, Simović A, Ristić D, Stojković T, Živojinović S, Prodanović T, **Pavlović S**, Stojković A, Igrutinović Z, Pavlović R. Fatal Outcome of COVID-19 in a Newborn. *Indian J Pediatr.* 2021;88(9):949.

3.2. Компетентност коментора - проф. др Александра Томић Лучић:

1. Koricanac A, **Tomic Lucic A**, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, Zornic N, Nesic J, Muric N, Radmanovic B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022;13:925757.
2. Milovanovic JR, Milovanovic OZ, **Tomic Lucic A**, Djokovic J, Cvetkovic T, Zivanovic S, Barjaktarevic A, Pantovic S, Radovanovic M, Dimitrijevic A, Jankovic S, Velickovic Radovanovic R. The significant role of dietary intake of vitamin D in non-menopausal women health. *Women Health.* 2021;61(5):420-430.
3. Mihaljević O, Živančević-Simonović S, **Lučić-Tomić A**, Živković I, Minić R, Mijatović-Teodorović L, Jovanović Z, Anđelković M, Stanojević-Pirković M. The association of circulating sclerostin level with markers of bone metabolism in patients with thyroid dysfunction. *J Med Biochem.* 2020;39(4):436-443.
4. Tomic-Smiljanic M, Vasiljevic D, **Lucic-Tomic A**, Andjelkovic N, Jakovljevic V, Bolovich S, Veselinovic M. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2443-2450.
5. Djoković J, **Tomić Lučić A**, Milovanović O, Bazić D, Veselinović M, Djukić A, Matović S, Živković Zarić R, Veličković Radovanović R, Janković S, Milovanović J. Population

- pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in non-elderly postmenopausal women. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2018; doi: 10.32383/appdr.76.00247.2018.03.
6. Koricanac A, **Tomic Lucic A**, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, Zornic N, Nesic J, Muric N, Radmanovic B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;13:925757.
 7. Milovanovic JR, Milovanovic OZ, **Tomic Lucic A**, Djokovic J, Cvetkovic T, Zivanovic S, Barjaktarevic A, Pantovic S, Radovanovic M, Dimitrijevic A, Jankovic S, Velickovic Radovanovic R. The significant role of dietary intake of vitamin D in non-menopausal women health. *Women Health*. 2021;61(5):420-430.
 8. Mihaljević O, Živančević-Simonović S, **Lučić-Tomić A**, Živković I, Minić R, Mijatović-Teodorović L, Jovanović Z, Anđelković M, Stanojević-Pirković M. The association of circulating sclerostin level with markers of bone metabolism in patients with thyroid dysfunction. *J Med Biochem*. 2020;39(4):436-443.
 9. Tomic-Smiljanic M, Vasiljevic D, **Lucic-Tomic A**, Andjelkovic N, Jakovljevic V, Bolovich S, Veselinovic M. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2443-2450.
 10. Djoković J, **Tomić Lučić A**, Milovanović O, Bazić D, Veselinović M, Djukić A, Matović S, Živković Zarić R, Veličković Radovanović R, Janković S, Milovanović J. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in non-elderly postmenopausal women. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 2018; doi: 10.32383/appdr.76.00247.2018.03.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина; Ужа научна област: Реуматологија

5. Научна област чланова комисије:

1. **Др Мирјана Веселиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Др Иван Јовановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, члан;
3. **Др Бојана Стаменковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јасмине Јоцић имају стручне и научне компетенције комплементарне са предметом истраживања.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашњег научноистраживачког рада др Јасмине Јоцић, Комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна.

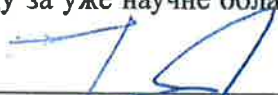
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Јасмине Јоцић под називом „Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:


Др Мирјана Веселиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;



Др Иван Јовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, члан;



Др Бојана Стаменковић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.



У Крагујевцу,
јануар 2024. године