

**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. 24/2016), Наставно-научно веће Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на својој седници од 8. јуна 2016. године именовало је Комисију за утврђивање испуњености услова за стицање научноистраживачког звања научни сарадник (одлука број 01-6102/11) за др сц. мед. Бојану Симовић Марковић, у следећем саставу:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија Факултета медицинских наука у Крагујевцу;
2. Доц. др Иван Јовановић, доцент за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија Факултета медицинских наука у Крагујевцу;
3. Проф. др Данило Војводић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Клиничка имунологија.

Комисија је анализирао пријаву кандидата др сц. мед. Бојане Симовић Марковић за избор у научноистраживачко звање научни сарадник.

На основу приложене документације подноси се Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Бојана (Јован) Симовић Марковић је рођена у Краљеву 26.01.1984. године. Дипломирала је 2009. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Докторске академске студије, изборно подручје Молекулска медицина— подподручје: Имунологија, инфламација и инфекција на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011. године. Усмени докторски испит је положила у октобру 2012. године са оценом 10 (десет).

Докторску дисертацију под називом “Галектин-3 у експерименталном моделу акутног колитиса” одбранила 19.05.2016. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

Међународна научна сарадња

У периоду април-мај 2013. године Бојана Симовић Марковић усавршавала се у лабораторији професора *Ranieri Cancedda* у Ђенови.

Чланство у научним друштвима

Члан је Друштва имунолога Србије.

2. НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКИ РАД

Бојана Симовић Марковић се активно бави научно истраживачким радом у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Учесник је међународног *European Chron's and Colitis Organisation*- ЕССО пројекта. Континуирани научно-истраживачки рад се огледа у учешћу на пројектима које финансира Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је остварила 74 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима:

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

3. БИБЛИОГРАФИЈА

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

1. **Simovic Markovic B**, Nikolic A, Gazdic M, Bojic S, Vucicevic L, Mitrovic S, Besra G, Trajkovic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Gal-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 β in macrophages. *J Crohns Colitis* 2016; 10:593-606. **M21-8 бодова**

2. **Simovic Markovic B**, Nikolic A, Gazdic M, Nurkovic J, Djordjevic I, Arsenijevic N, Stojkovic M, Lukic ML, Volarevic V. Pharmacological Inhibition of Gal-3 in Mesenchymal Stem Cells Enhances Their Capacity to Promote Alternative Activation of Macrophages in Dextran Sulphate Sodium-Induced Colitis. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 2640746. **M23-3 бода**
3. Milosavljevic MZ, Jovanovic IP, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, **Simovic Markovic BJ**, Lukic ML. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget* doi: 10.18632/oncotarget.7635. **M21-8 бодова**
4. Volarevic V, Paunovic V, Markovic Z, **Simovic Markovic B**, Misirkic-Marjanovic M, Todorovic-Markovic B, Bojic S, Vucicevic L, Jovanovic S, Arsenijevic N, Holclajtner-Antunovic I, Milosavljevic M, Dramicanin M, Kravic-Stevovic T, Ciric D, Lukic ML, Trajkovic V. Large graphene quantum dots alleviate immune-mediated liver damage. *ACS Nano* 2014; 8:12098-109. **M21-8 бодова**
5. Volarevic V, **Markovic BS**, Bojic S, Stojanovic M, Nilsson U, Leffler H, Besra GS, Arsenijevic N, Paunovic V, Trajkovic V, Lukic ML. Gal-3 regulates the capacity of dendritic cells to promote NKT-cell-induced liver injury. *Eur J Immunol* 2015; 45:531-43. **M21-8 бодова**
6. Volarevic V, Misirkic M, Vucicevic L, Paunovic V, **Simovic Markovic B**, Stojanovic M, Milovanovic M, Jakovljevic V, Micic D, Arsenijevic N, Trajkovic V, Lukic ML. Metformin aggravates immune-mediated liver injury in mice. *Arch Toxicol* 2015; 89:437-50. **M21-8 бодова**
7. Jovanovic IP, Radosavljevic GD, **Simovic-Markovic BJ**, Stojanovic SP, Stefanovic SM, Pejnovic NN, Arsenijevic NN. Clinical significance of Cyclin D1, FGF3 and p21 protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J BUON* 2014; 19:944-52. **M23-3 бода**
8. Potočňák I, Vranec P, Farkasová V, Sabolová D, Vataščinová M, Kudláčová J, Radojević ID, Čomić LR, **Markovic BS**, Volarevic V, Arsenijevic N, Trifunović SR. Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part VI: Synthesis, structures, in vitro DNA binding, antimicrobial and anticancer properties of first row transition metal complexes with 5-chloroquinolin-8-ol. *J Inorg Biochem* 2016; 154:67-77. **M21-8 бодова**

9. Ratković Z, Muškinja J, Burmudžija A, Ranković B, Kosanić M, Bogdanović G, Simović Marković B, Nikolić A, Arsenijević N, Đorđević S, Vukićević R. Dehydrozingerone based 1-acetyl-5-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: synthesis, characterization and anticancer activity. J Mol Struct doi: 10.1016/j.molstruc.2015.12.079. **M22-5 бодова**

10. Mijajlović M, Nikolić M, Jevtić V, Ratković Z, **Simović Marković B**, Volarević V, Arsenijević N, Novaković S, Bogdanović G, Trifunović S, Radić G. Cytotoxicity of palladium(II) complexes with some alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the bis(S-butyl-thiosalicylate) palladium (II) complex, [Pd(S-bu-thiosal)₂]. Polyhedron 2015; 90:34-40. **M22-5 бодова**

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

1. **Simović Marković B**, Vucicević L, Bojić S, Volarević V. The role of autophagy in immunity and autoimmune diseases. Ser J of Exp Clin Res 2014; 15:223-229. **M52= 1,5 бод**

2. Volarević A, **Simović Marković B**, Janković N, Bojić S, Zdravković N. Orthodox Catechism affects gender differences in adolescents' needs for affiliation and achievement altering their sense of purpose in life. Ser J of Exp Clin Res 2014; 15: 33-38. **M52= 1,5 бод**

3. Bojić S, **Simović Marković B**, Volarević A, Stojković M. Intestinal stem cells. Med Čas 2013; 47:192-195. **M53= 1 бод**

МАГИСТАРСКЕ И ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ (M70):

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

ГАЛЕКТИН-3 У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ АКУТНОГ КОЛИТИСА

4. АНАЛИЗА РАДОВА

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

Радови међународног значаја (M20)

$$M21 = 6 \times 8 \text{ бодова} = \mathbf{48 \text{ бодова}}$$

$$M22 = 2 \times 5 \text{ бодова} = \mathbf{10 \text{ бодова}}$$

$$M23 = 2 \times 3 \text{ бода} = \mathbf{6 \text{ бодова}}$$

Радови националног значаја (M50)

$$M52 = 2 \times 1.5 \text{ бод} = \mathbf{3 \text{ бода}}$$

$$M53 = 1 \times 1 \text{ бод} = \mathbf{1 \text{ бод}}$$

Одбрањена магистарска теза и докторска дисертација (M70)

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

УКУПНО: 74 бода

Оригинални допринос науци и струци др сц. мед. Бојане Симовић Марковић се може поделити на следеће целине:

1) Допринос изучавању улоге галектина-3 у експерименталном моделу акутног колитиса

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је испитивала улогу галектина-3 у експерименталном моделу акутног колитиса. Бројна истраживања потврђују важну улогу галектина-3 у инфламацији и патогенези малигних болести. На основу резултата публикованих у часопису *Journal of Chron's and Colitis* (Simovic Markovic B et al. *J Crohns Colitis*. 2016; 10:593-606.) евидентно је да делеција гена за галектин-3, као и примена *Davanat*-а, ублажава симптоме и редукује оштећење ткива у моделу мишјег акутног

колитиса изазваног декстран натријум сулфатом. Показано је да делеција гена за галектин-3 значајно смањује активацију инфлазома NLRP3 и продукцију IL-1 β у макрофагима колона током иницијалне фазе колитиса. Недостатак галектин-3 повећава присуство антиинфламацијских (M2) макрофага у ламини проприји оболелих мишева што смањује инфлукс инфламацијских дендритских ћелија и неутрофила у ткиво колона и манифестује се значајно слабијим колитисом. Убрзана и појачана инфламација у ткиву колона у C57BL/6 мишева указује на важну проинфламацијску улогу Gal-3 у моделу акутног колитиса, што би могло да има и терапијске импликације.

2) Допринос испитивању акутног оштећења јетре изазваном α -галактоцерамидом и конкавалином-А

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је испитивала улогу примене метформина у моделу фулминантног хепатитиса изазваном конканавалином А. Резултати су показали да примена метформина значајно погоршава акутно оштећење јетре, тако што подстиче процес аутофагије и активацију имунских ћелија. Уочена је повећана серумска концентрација проинфламацијских цитокина TNF- α и IFN- γ , као и масивна инфилтрација мононуклеарних ћелија у јетри код мишева који су примили метформин. Процент CD4+CXCR3+Tbet+IL-10+ и CD4+CD69+CD25- регулаторних Т лимфоцита редукован у групи мишева који су примили метформин. Делеција гена за iNOS је смањила хепатотоксичност метформина.

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је испитивала улогу галектина-3 у моделу акутног оштећења јетре изазваном α - галактоцерамидом. Апликовање α -галактоцерамида је значајно повећало експресију галектина-3 на NKT ћелијама и дендритским ћелија у ткиву јетре. Делеција гена за галектин-3, као и селективна инхибиција галектина-3 значајно смањује акутно оштећење ткива јетре посредовано NKT ћелијама. Серумска концентрација проинфламацијских цитокина (TNF- α , IFN- γ , IL-12) је била статистички значајно мања у галектин-3 дефицијентних мишева у поређењу са WT животињама. Број DCs и NKT ћелија, које су продуковале TNF- α , IFN- γ , IL-12 је био значајно мањи у ткиву јетре галектин-3 дефицијентних мишева у поређењу са WT мишевима. Добијени резултати показују да галектин-3 има важну проинфламацијску улогу у акутном оштећењу

јетре изазваном α -галактоцерамидом, тако што регулише способност DCs да поспеше НКТ-посредовано оштећење јетре.

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је испитивала улогу графенских честица у мишјем моделу фулминантног хепатитиса изазваног конкавалином А. Добијени резултати показују да примена графена ублажава фулминанти хепатитис, тако што смањује системску инфламацију и процес оксидативног стреса, апоптозу и аутофагију. Хепатопротективни ефекат графенских честица је био значајно смањен у ST2 дефицијентних мишева, што је јасно указивало на важну улогу активације IL-33/ST2 сигналног пута у превенцији оштећења хепатоцита изазваном конканавалином А.

3) Допринос изучавању улоге IL-33/ST2 сигналног пута у експерименталном тумору дојке

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић је испитивала улогу IL-33/ST2 сигналног пута у експерименталном тумору дојке. Добијени резултати су показали да делеција гена за IL-33 рецептор повећава некрозу у туморском ткиву и успорава раст тумора у експерименталном моделу карцинома дојке изазваном 4T1 ћелијском линијом. Група тумора без микроскопски детектованих поља некрозе показује повећану експресију IL-33, IL-33 рецептора и VEGF-а у туморским ћелијама. На основу резултата публикованих у часопису *Oncotarget* (Milosavljevic M et al. *Oncotarget*. 2016; doi: 10.18632/oncotarget.7635.) сигнални пут IL-33/IL-33R промовише туморски раст повећањем експресије VEGF-а у туморским ћелијама и смањењем некрозе у ткиву карцинома дојке.

4) Допринос испитивању потенцијално нових антитуморских агенаса

Др сц. мед. Бојана Симовић Марковић се бави *in vitro* испитивањем антитуморске активности новосинтетисаних комплекса паладијума и халкона. Резултати ових студија у којима су коришћене различите туморске линије су показали да испитивани комплекси паладијума и халкона испољавају потенцијалну антитуморску активност на одређеним ћелијским линијама.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу укупног броја бодова и броја публикација у врхунским научним часописима по критеријумима министарства др сц. мед. Бојана Симовић Марковић 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 научно звање, научни сарадник.

Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да утврди испуњеност услова кандидата за избор у наведено звање.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Небојша Арсенијевић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу ужа научна област
Микробиологија и имунологија и Онкологија

доц. др Иван Јовановић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу ужа научна област
Микробиологија и имунологија и Онкологија

проф. др Данило Војводић

Медицински факултет ВМА Универзитет одбране у Београду за ужу научну област
Клиничка имунологија

У Крагујевцу, 22.06.2016.године