

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga Interleukina-23 u prevremenom razvoju emfizema pluća među HIV-1 pozitivnim pušačima“

kandidata dr Igor Ž. Barjaktarevića,

zaposlenog na Medicinskom Fakultetu u Los Angelesu, Univerziteta u Kaliforniji (UCLA).
Mentor je Prof dr Marija Mostarica Stojković, komentor je Prof. dr Robert Kaner

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branislava Milenković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. Prof. dr Tanja Jovanović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. Djordje Miljković, naučni savetnik, Univerzitet u Beogradu, Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Igor Barjaktarevića napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 4 tabele, 29 slika i 1 shema. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisan fenomen preuranjenog razvoja emfizema pluća među HIV-1 pozitivnim pušačima. Ovaj fenomen je poznat već duži niz godina, a tokom poslednjih godina, kako je HIV-1 infekcija, uz korišćenje visoko aktivne antiretroviralne terapije, postala

hronična bolest, rani razvoj emfizema među HIV pozitivnim osobama je postao sve više očigledan. U uvodu je autor dalje razradio patofiziološku, biohemijsku i molekularno – biološku etiologiju emfizema tj hronične obstruktivne bolesti pluća (COPD) i HIV infekcije, pre svega u plućnoj mikrosredini. U ovom delu je razrađena i definisana uloga balansa između proteinaza i antiproteinaza u razvoju emfizema, zatim uloga alveolarnih makrofaga u obe bolesti, kao i uloga ostalih inflamatornih ćelija, zatim specifičnog i nespecifičnog sistema imunosti, sa posebnim osvrtom na značaj Th-17 imunog odgovora i ulogu IL-23 u ovom odgovoru. U ovom delu, takođe su prikazani podaci koji ukazuju na pojačano prisustvo metaloproteinaza (MMP) u supernatantima lavaža HIV-1 pozitivnih pušača sa ranim emfizemom pluća i postavljeno je pitanje citokinskog profila tečnosti koja oblaže epitel pluća koji bi mogao da bude uzrok povišenja nivoa metaloproteinaza među ovim osobama .

Ciljevi rada su precizno definisani i fokusirani su na istraživanje etiologije i molekularno-biološke osnove ranog razvoja emfizema pluća među HIV-1 pozitivnim pušačima i ulogu Th-17 imunog odgovora u njegovom razvoju. Kao jedan od prvih ciljeva navedena je potreba za utvrđivanjem razlika u citokinskim profilu različitih pušačkih fenotipova u zavisnosti od prisustva ranog emfizema ili HIV-1 statusa. Jedan od glavnih ciljeva predstavlja utvrđivanje etiologije prisustva povišenih koncentracija MMP-9 u plućima HIV-1 pozitivnih pušača sa ranim emfizemom pluća kao i utvrđivanje uloge IL-23 u ovom fenomenu.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o translacionoj studiji koja uključuje višegodišnju analizu promena u plućnoj mikrosredini među pušačima koja je rađena na Institutu za Genetiku Univerziteta *Weill Cornell Medical College* u Njujorku, SAD. Detaljno je opisana selekcija kandidata za učešće u studiji, kao i kriterijumi za uključanje u ili isključenje iz studije. Ova studija je odobrena je od strane Odbora za nadgledanje klinickog istraživanja *Weill Cornell* Univerziteta i sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Za potrebe studije ispitanici su prošli niz testova koji uključuju uzimanje detaljne anamneze, laboratorijske nalaze analize krvi, testove plućne funkcije, elektrokardiogram, radiološke studije pluća kao i serijske bronhoskopije uz korišćenje kontrolisane anestezije pri kojima su uzimani uzorci proksimalnih i distalnih epitela disajnih puteva i primenjen bronhoalveolarni lavaž distalnih disajnih puteva.

Rezultati istraživanja su detaljno opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Poglavlje sadrži 20 podnaslova u kojima su diskutovani rezultati ponaosob uz prikazivanje slika ili tabela koje pojašnjavaju opisane rezultate. Statistička analiza rezultata je pravilno obavljena i predstavljena u tekstu i grafički, u slikama i tabelama.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 154 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Putem multicitokinske analize, analizirani su supernatanti bronhoalveolarnog lavaža 5 različitih fenotipskih grupa: HIV-1 negativnih nepušača, HIV-1 negativnih pušača bez evidentnih poremećaja disajnih puteva, HIV-1 negativnih pušača sa ranim emfizemom pluća, HIV-1 pozitivnih nepušača i HIV-1 pozitivnih pušača sa ranim emfizemom pluća. Pored pojačane ekspresije inflamatornih citokina u plućima pušača zaraženih HIV-1 virusom, povišene vrednosti Th-17 indukovanih citokina, pre svega interleukina IL-23 predstavljaju zajedničku karakteristiku HIV-1 pozitivnih nepušača, HIV-1 pozitivnih pušača sa ranim emfizemom pluća i HIV-1 negativnih pušača sa ranim emfizemom pluća. Relativna ekspresija IL-23 gena u alveolarnim makrofagima HIV-1 pozitivnih osoba je povišena u odnosu na HIV-1 ispitanike, i značajno je veća u AM HIV-1 pozitivnih pušača sa ranim emfizemom pluća. Akutna infekcija HIV-1 virusom *in vitro* dovodi do pojačane ekspresije IL-23 u HIV-1 negativnim AM. Stimulacija kultura AM sa IL-23 dovodi do pojačane ekspresije MMP-9 gena i pojačane koncentracije MMP-9. Obzirom da AM zdravih osoba ne ekspimiraju receptor IL-23R, činjenice da kulture adherencijom-prečišćenih makrofaga sadrže izvestan procenat T limfocita i da dodavanje T limfocita pojačava produkciju MMP-9, zajedno ukazuju da efekat IL-23 na pojačano lučenje MMP-9 može biti indirektan i da zahteva učešće T limfocita u ovom procesu. Uticaj IL-23 na MMP-9 je jedan od mogućih mehanizama koji dovode do ranog razvoja emfizema pluća i ukazuje na mogući uticaj Th-17 indukovanog imunog odgovora u razvoju ovog fenomena.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pregled Literature korišćenje u pripremi disertacije pokazuje da je za pripremu hipoteza i izvođenje rada bio neophodan širok dijapazon naučnih radova počev od kliničkih istraživanja u oblasti emfizema pluća i HIV-1 infekcije preko brojnih translacionih istraživanja u oblasti imunologije plućnih bolesti, sve do prekliničkih istraživanja uloge Th-17 imunog odgovora u patologiji pluća. Literatura je zasnovana na radovima listiranim na www.pubmed.org, korišćene publikacije su adekvatne i nezastarele, a način citiranja je Vankuver (brojčani).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- Barjaktarevic I, Crystal R.G, Kaner R, *The Role of Interleukin-23 in the Early Development of Emphysema in HIV1+ Smokers*. Journal of Immunology Research, 2016, rad u štampi
- Barjaktarevic, I., et al., *Diffusing capacity for carbon monoxide correlates best with tissue volume from quantitative CT scanning analysis*. Chest, 2015. **147**(6): p. 1485-93.
- Cooper, C.B. and I. Barjaktarevic, *A new algorithm for the management of COPD*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(4): p. 266-8.
- Barjaktarevic, I., et al., *Inhibitory role of IFN-gamma-inducible lysosomal thiol reductase in T cell activation*. J Immunol, 2006. **177**(7): p. 4369-75.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija: „Uloga Interleukina-23 u prevremenom razvoju emfizema pluća među HIV-1 pozitivnim pušačima“ dr Igora Ž. Barjaktarevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju prevremenog razvoja pluća u populaciji obolelih od HIV-a. Ovaj rad stavlja novo svetlo na ulogu Th-17 imunog odgovora i sprege sistema urođene i stečene imunosti u hroničnim plućnim oboljenjima uzrokovanim pušenjem i infekcijom HIV-om. Rad je urađen prema svim principima naučnog istraživanja. Studija je adekvatno struktuirana, odobrena od strane nadeležnih institucija i izvedena u skladu sa etičkim standardima. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Igora Ž Barjaktarevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.07.2016.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Branislava Milenković

Prof dr Marija Mostarica Stojković

Prof. dr Tanja Jovanović

Djordje Miljković, naučni savetnik
