

Одлуком Научно-наставног већа Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-03.202 од 15.05.2024. године именована је Комисија за оцену подобности теме и кандидата Саре Ракочевић за израду докторске дисертације под насловом "Анти-инфламаторна и имуномодулаторна својства дапсона на хуманим ћелијама периферне крви, *in vitro*". (у даљем тексту: Комисија) у следећем саставу:

1. Доц.др Николина Елез-Бурњаковић, децент, ужа научна област Хумана генетика, Универзитет у Источном Сарајеву, председник комисије
2. Проф.др Иван Радић, ванредни професор, ужа научна област Физиологија (патофизиологија), Универзитет у Приштини/Косовска Митровица (Медицински факултет), члан комисије
3. Доц.др Милош Васиљевић, децент, ужа научна област Физиологија (патофизиологија), Универзитет у Источном Сарајеву, члан комисије.

Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Научно-наставном већу Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

ИЗВЕШТАЈ

О ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ:
1. Назив и седиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација:
Научна област: Медицинске и здравствене науке
Научно поље: Молекуларна медицина
Ужа научна област: Хумана генетика
3. Податак да је Факултет имао организоване магистарске студије из научне области којој припада дисертација
Интегрисани студијски програм Медицина
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:
1.Биографија и библиографија кандидата

Име и презиме: Сара Ракочевић

Датум и мјесто рођења: 22.01.1993.године, Београд

Адреса: Милоша Обилића 4. Фоча

Контакт телефон: 065/172-229

E-mail: saradrakocevic@gmail.com

Биографија: Сара Ракочевић 22.01.1993. у Београду. Основно и средњешколско образовање завршила је у Београду. Биолшки факултет на модулу Молекуларна биологија и физиологија уписала је 2012, године, те исти завршила 2016. године са просечном оценом 9.53. По завршетку основних академских студија уписује мастер студије на Биолошком факултету на модулу Биомедицина, које завршава 2017. године са просечном оценом 9.83. Од 2018. године ради као асистент на предмету Биологија ћелије са хуманом генетиком. Исте године уписала је студије трећег циклуса на Медицинском факултету Фоча, смер Молекуларна медицина, биомедицинске науке. У звање вишег асистента изабрана је 2023. године.

Радови објављени у научним часописима међународног значаја:

1. Paskas S, Mazzon E, Basile MS, Cavalli E, Al-Abed Y, He M, **Rakocevic S**, Nicoletti F, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D. Lopinavir-NO, a nitric oxide-releasing HIV protease inhibitor, suppresses the growth of melanoma cells in vitro and in vivo. *Investigational New Drugs*. 2019 Oct;37:1014-28.
2. Bakalović G, Bokonjić D, Mihajlović D, Čolić M, Mališ V, Drakul M, Tomić S, Jojić I, **Rakočević S**, Popović D, Kozić L. Dysfunctions of Neutrophils in the Peripheral Blood of Children with Cystic Fibrosis. *Biomedicines*. 2023 Jun 15;11(6):1725.
3. Drakul M, Tomić S, Bekić M, Mihajlović D, Vasiljević M, **Rakočević S**, Đokić J, Popović N, Bokonjić D, Čolić M. Sitagliptin Induces Tolerogenic Human Dendritic Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Nov 27;24(23):16829.
4. Vidović P, Tomić S, Bekić M, Milanović M, **Rakočević S**, Vučević D, Čolić M. Modulation of Th17 response in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. 5th European Congress of Immunology. Amsterdam.2018. str(203).

5. Kozić LJ., Drakul M., Malis V., **Rakočević S.**, Popović D., Mandić A., Vidojević N., Bokonjić D., Čolić M., Mihajlović D. HD, a unique rozal fatty acis, inhibits the functions of human neutrophils by its antioxidant activity. Yefis 1st symposium.Berlin-Buch.2022.str(116).

6. Vanja Malis, Marija Drakul, Ljiljana Kozic, **Sara Rakocevic**, Darinka Popovic, Dejan Bokinjic, Dusan Mihajlovic, Miodrag Colic. Sitagliptin, dypeptidil peptidase 4-inhibitor, modulate oxidative burst of human neutrophils in vitro. Eur.J.immunol.2021.S1 (Suppl.1):1-448.str(242).

7. Mališ V., Drakul M., Kozić LJ., **Rakočević S.**, Popović D., Vidojević N., Marić Ostović Z., Mandić A., Bokonjić D., Mihalović D., Čolić M. Sitagliptin moduletes the function of human peripheral blood neutrophils under normoglycemic and hyperglycemic conditions in vitro. Yefis 1st symposium.Berlin-Buch.2022.str(113).

8. Drakul M., Vasiljević M., Bekić M., Mališ V., Kozić Lj., Popović D., **Rakočević S.**, Popović N., Đokić J., Tomić S., Mihajlović D., Bokonjić D, Čolić M. Sitagliptin induces tolerogenic dendritic cells through supression of MAPK and NF-kB pathways. Yefis 1st symposium.Berlin-Buch.2022.str(65).

9. **Sara Rakocevic**, Ljiljana Kozic, Marija Drakul, Darinka Popovic, Dejan Bokonjic, Dusan Mihajlovic,Miodrag Colic. Phenotypical and functional characterization of dapsone treated-neutrophils in vitro. Eur.J.immunol.2021.S1 (Suppl.1):1-448.str(181).

2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе

Сара Ракочевеић се научно-истраживачким радом почела бавити током мастер студија на Институту за биолошка истраживања Синиша Станковић, где је урадила експериментални део свог мастер рада. У оквиру студија трећег циклуса студија кандидат је савладао методологију научно-истраживачког рада што показује кроз јасно дефинисан научни проблем докторске дисертације, хипотезе и циљеве истраживања. Планирана методологија је одговарајућа и омогућава реализацију постављених истраживачких питања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертацијеи има јасну визију о важности доприноса овог истраживања развоју науке и повећању квалитета научног истраживања на Медицинском факултету.

ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1.Основни подаци о докторској дисертацији

Назив дисертације: „Анти-инфламаторна и имуномодулаторна својства дапсона на хуманим ћелијама периферне крви, *in vitro*“.

Научна област: Медицинске и здравствене науке

Ужа научна област: Хумана генетика

2. Предмет и значај истраживања

Дапсон је хемијски аналог сулфапиридина синтетисан почетком XX века. Због свог бактериостатског деловања првобитно је коришћен као антибиотик. Као антагониста пара-аминобензоичне киселине, дапсон редукује синтезу дихидрофолне киселине, неопходне за раст бактерија. Недуго након увођења дапсона у клиничку праксу, уочена су његова анти-инфламаторна својства. Као анти-инфламаторни агенс, дапсон је нашао примену у лечењу хроничних запаљенских болести коже, познатих као неутрофилне дерматозе, које карактерише прекомерна инфилтрација неутрофилних и еозинофилних гранулоцита. Користи се и као допунска терапија за лечење других кожних и системских обољења. Постојећа сазнања добијена из *in vitro* и *in vivo* експеримената као и искуства у клиничкој пракси недвосмислено сугеришу анти-инфламаторно дејство дапсона. Међутим доступна сазнања о анти-инфламаторним својствима дапсона се сматрају оскудиним за потпуно разумевања повољног терапијског одговора код пацијената оболелих од неутрофилних дерматоза. Разјашњење непотпуне слике о утицају дапсона на функцију неутрофилних гранулоцита, као и на ћелије адаптивног имунског одговора, представља предмет овог пројекта. То би могло довести до проширења терапијских индикација дапсона, нарочито као допунске терапије у лечењу других болести са инфламаторном основом.

3. Циљеви истраживања докторске дисертације

1. Испитивање дозно зависног цитотоксичног ефекта дапсона (40 µg/ml-20 µg/ml-10 µg/ml-5µg/ml) на моделима хуманих PMNs, *in vitro*
2. Испитивање ефекта различитих концентрација дапсона на интензитет продукције ROS-ова на хуманим PMNs, стимулисаним са: PMA, fMLP, калцијум јонофором (CaI), IL-8 и TNF-α, *in vitro*.

3. Испитивање ефекта различитих концентрација дапсона на ослобађање неутрофилних ванћелијских замки (нетозе) на хуманим PMNs, стимулираних са РМА или CaI, *in vitro*.
4. Испитивање ефекта различитих концентрација дапсона на секрецију IL-8 и ензима азурофилних гранула: неутрофилне еластазе (NE) и мијелопероксидазе (MPO) у супернатантима култура хуманим PMNs, стимулираним са fMLP и TNF- α .
5. Испитивање фенотипских карактеристика хуманим PMNs, третираних различитим концентрацијама дапсона и стимулираних са fMLP, IL-8 и TNF- α на основу маркера: CD16, CD62L, CD32, CD89, CD181, CD88, CD11b, CD18, CD66.
6. Испитивање фенотипских и функционалних карактеристика moDC добијених у присуству различитих концентрација дапсона на нивоу:
 - a. Експресије површинаких и унутраћелијских маркера: CD14, CD1a, CCR2, Arg-1, CD209, CD206, CD40, IL-12, CD86, ILT-3, ILT-4, CD83, HLA-DR, CD44, CD80, ICOSL, CCR7, TGF- β , IL-10, CD11c, TNF- α , CD73, CD274, CXCR4, CCL5, IDO-1, CD4, CD39
 - b. Концентрацију цитокина (IL1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, IL-17, TNF- α , TGF- β) у moDC културама;
 - c. Утицаја на пролиферацију Т лимфоцита у ко-култури.
 - d. Концентрације цитокина (IL-5, IL-13, IL-2, IL-6, IL-9, IL-10, IFN γ , IL-17A, IL-17F, IL-4, IL-21, IL-22, TNF- α) у ко-култури moDC и Т лимфоцита.
 - e. Процентуалне заступљености субпопулација Т лимфоцита у ко-култури на основу експресије површинских и унутраћелијских маркера: CD4, CD8, ICOS, IFN- γ , IL17, IL-4, IL10, CD127, CD25, TGF- β , FoxP3, CD38.

4. Хипотезе докторске дисертације

На основу досадашњих сазнања оправдана су даља истраживања анти-инфламаторних и имуномодулаторних својстава дапсона. У том циљу постављене су следеће хипотезе:

1. Нетоксичне концентрације дапсона мењају фенотипске и функционалне карактеристике хуманих полиморфонуклеарних ћелија периферне крви (PMNs), *in vitro*.
2. Нетоксичне концентрације дапсона модулишу фенотипске карактеристике зрелих хуманих дендритских ћелија моноцитног порекла (moDC), *in vitro*
3. Нетоксичне концентрације дапсона модулишу својства moDC да обликују Т ћелијски (Th) одговор, *in vitro*.

5. Методе истраживања и инструменти (опрема)

Истраживање ће бити спроведено у Центру за биомедицинске науке Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. Сагласност за извођење студије прибавиће се од Етичког Комитета Медицинског факултета у Фочи. Крв ће бити узета од добровољних даваоца, након давања информисаног пристанка. За извођење експеримената планираних у предлогу докторске тезе користиће се следећи материјали и методе:

- Изолација неутрофилних гранулоцита и мононуклеара периферне крви из крви здравих добровољних донора
- Диференцијација моноцита (сортираних из популације мононуклеара) у присуству фактора GM-CSF и IL-4
- Проточна цитометрија (flow cytometry)
- Хемилуминисценција
- Флуоресценција
- ELISA

Резултати ће бити анализирани применом одговарајућих параметарских и непараметарских тестова (ANOVA, студентов т тест, AUC). Минималан број експеримената ће бити 3. Резултати ће бити обрађивани у SPSS 24 и Graph pad Prism 9, а као ниво статистичке значајности разлика биће узета вредност $p < 0.05$.

6. Очекивани резултати докторске дисертације

Основни циљ овог пројекта је да допринесе разјашњену анти-инфламаторних и имуномодулаторних својстава дапсона, као и молекуларног механизма који се налази у основи његовог деловања. То би могло довести до проширења терапијских индикација дапсона, нарочито као допунске терапије у лечењу других болести са инфламаторном основом.

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Тема докторске тезе је актуелна и у научном и у стручном смислу те се по постављеним циљевима може сматрати подобном за самостално научно истраживање. Дапсон као анти-инфламаторни агенс представљају актуелну тему истраживања претходних деценија. Адаптивни и урођени имунски су важан дио патогенезе различитих болести, те је важно испитати утицај дапсона на функционалне и фенотипске карактеристике неутрофила и дендритских ћелија, *in vitro*. Наслов пријављене дисертације „Анти-инфламаторна и имуномодулаторна својства дапсона на хуманим ћелијама периферне крви, *in vitro*“ је потпуно јасан, и изражава суштину проблематике којом ће се кандидат бавити у току истраживања.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

У литератури постоји велики број извештаја и студија о благотворном деловању дапсона у клиничкој пракси. Поред тога, механизам његовог анти-инфламаторног деловања и даље остаје непознаница. Анти-инфламаторно дејство дапсона је првобитно испитивано на различитим инфламаторним моделима, *in vivo*. Прве студије су започете још седамдесетих година на анималним моделима кожних обољења. Уочено је да дапсон (100 mg/kg, једна доза, Вистар пацов) на моделима едема, индукованог каолином и anti-IgG, доводи до смањења истог. На моделу морког прасета дапсон (160 mg/kg, једна доза) је смањио еритем након излагања UV зрацима (120 сек), као и праг бола на моделу, гљивицама индуковане, хипергласије код Вистар пацова (50 mg/kg, 100 mg/kg и 200 mg/kg, 2 h некон инфекције, једна доза). Такође дапсон (50 mg/kg, 100 mg/kg и 200 mg/kg, 5 дана, Вистар пацов) је смањио раст гранулома, индукованог карагенаном. Показано је да дапсон смањује запаљење ткива црева, као и његово оштећење на више гастроинтестиналних инфламаторних, *in vivo* модела. Терапија дапсоном (12.5 mg/kg, 5 дана) је смањила активност мијелопероксидазе (MPO) и експресију фактора некрозе тумора α (TNF- α) у

цревима, на моделу, ацетатном киселином индукованог, колитиса код Вистар пацова. И на моделу колитиса, индукованог три-нитробензосулфоничном киселином (TNBS), примена дапсона (12.5 mg/kg и 20 mg/kg, 7 дана, Вистар пацов) смањује оштећење ткива црева и редукује ниво TNF α и интерферона γ (IFN- γ). Такође на моделу желудачне ерозије, индуковане етанолом, стресом и индометацином, дапсон (1 mg/kg, 3 mg/kg и 10 mg/kg, једна доза, Вистар пацов) је редуковао активност МРО и експресије TNF α и интерлеукина 1 β (IL-1 β) у ткивним леукоцитима желуца. У наведеним студијама доказано је да дапсон испољава своје анти-инфламаторно дејство инхибицијом NF κ B пута (енг. *Nuclear factor kappa B*). Све је више студија и о протективном својству дапсона, посредством анти-инфламаторног и анти-оксиативног деловања. На моделу депресије и анксиозности, узроковане стресом, код Вистар пацова дапсон (5 mg/kg, једна доза) је смањио оштећење ткива и инфламацију, редукцијом нивоа NOX2 и NOX4 (енг. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*). Дапсон је испољио протективно дејство и на моделу, паракватом индуковане, фиброзе плућа на BALB/c мишевима. (0.5 mg/kg и 2 mg/kg, 7 дана, пре индукције фиброзе) редукцијом експресије NOX4 и активности РКС μ (енг. *Protein kinase C μ*). Слични резултати су добијени и на моделима оштећења исхемијом/реперфузијом. Дапсон (10 mg/kg, 12 дана) је показао свој протективни потенцијал и смањење нивоа TNF- α , IL-1 β и каспазе 3 на моделу исопротеренолом индукованог инфарка миокарда код Вистар пацова. Док је на моделима бубрежног оштећења исхемијом/реперфузијом (1 mg/kg, 3 mg/kg и 10 mg/kg, Вистар пацов) и торзије/дисторзије тестиса, проћене исхемијом и реперфузијом, (12 mg/kg, једна доза, Вистар пацов) довео до смањења инфламације, и хистопатолошких знакова оштећења ткива повећањем активности SOD (енг. *Superoxide dismutase*) у ткиву и смањењем експресије NF κ B у серуму. Уједно сазнања и из *in vitro* студија о дапсону сугеришу широк спектар анти-инфламаторног деловања. Дапсон (0.3 μ g/ml, 1 μ g/ml, 10 μ g/ml) доводи до смањења продукције интерлеукина 8 (IL-8) у култури хуманих бронхијалних ћелија (NHBE), стимулираних са липополисахаридом (LPS) инхибирајући NF κ B транскрипциони фактор. Други аутори су показали да дапсон редукује ниво интерлеукина 1 α (IL-1 α) и IL-8 (0.1 μ g/ml, 4 μ g/ml, 40 μ g/ml) култури хуманих кератиноцита, стимулираних са *Cutibacterium acne*, као и IL-8 (4 μ g/ml, 40 μ g/ml) у култури, стимулираних са IgG антителима, из серума оболелих од булозног пемфигоида.

9. Веза са досадашњим истраживањим

Постојећа сазнања добијена из *in vitro* и *in vivo* експеримената као и искуства у клиничкој пракси недвосмислено сугеришу анти-инфламаторно дејство дапсона. Међутим тачан механизам његовог дејства није потпуно разјашњен. У литератури се претпостављају два механизма деловања дапсона. Сматра се да директо утиче на ефекторску функцију неутрофилних гранулоцита, примарно смањујући хемотаксу и адхезију посредовану интегринским молекулима. Различити аутори су описали зависност утицаја дапсона на хемотаксу неутрофилних гранулоцита од примењеног стимулуса у култури. Narvath и сар су први показали да дапсон (10 µg/ml) редукује хемотаксу неутрофилних гранулоцита стимулираних са fMLP (енг. *N-Formylmethionyl-leucyl-phenylalanine*), док је при стимулацији са C5a (енг. *Complement component 5a*) и LDCT (енг. *Leukocyte chemotaxis factor*) сам ефекат изостао. Booth и сар су указали на дозно зависну инхибицију хемотаксе неутрофилних гранулоцита стимулираних са fMLP (30 µg/ml: 24 % инхибиције; 300 µg/ml: 62 % инхибиције) и IL-8 (100 µg/ml: 24% инхибиције; 300 µg/ml: 61% инхибиције). Са друге стране Anderson и сар су описали повећање хемотаксе неутрофилних гранулоцита здравих давалаца и оболелих од лепре, након третмана дапсоном (1 mM, 2.5 mM и 5 mM) и стимулације са A1h *Echerichia. coli* активираним серумом. Booth и сар су такође утврдили да дапсон (20 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml) умањује адхеренцу утицајем на експресију β2 интегрина: CD11a, CD11c и CD18 на неутрофилним гранулоцитима након стимулације са PMA (енг. *Phorbol-12-myristate-13-acetate*), независно од дозе. Док су Debol и сар пак показали редукацију адхеренце након третмана дапсоном (0.1 mM-0.6 mM) при стимулацији са C5a, IL-8, LTB₄ (енг. *Leukotriene B₄*), док је ефекат изостао са PMA. Аутори сматрају да је овај ефекат посредован инхибицијом: рецептора спрегнутих са G протеином; синтезе секундарних гласника и експресије CD11b и CD18. Описано је и смањење адхеренце неутрофилних гранулоцита од 75% за IgA и IgG антитела из серума пацијената са булозним пемфигоидом и IgA линеарном дерматозом након третмана дапсоном (50 µg/ml), *in vitro*. Показана је и инхибиција адхезије (0.1-80 µg/ml) неутрофилних гранулоцита здравих донора, стимулираних са TNF-α или PAF (енг. *Platelet-activating factor*), за ћелије епидермиса, инхибицијом експресије CD11b и CD18. Дапсон поседује и антиоксидативна својства, која се приписују “сакупљању” ROS-ова (енг. *Reactive oxygen species*) као и инхибицији

њихове продукције. Почетком осамдесетих година први пут је описана способност дапсона да неутралише ROS-ове. Након активације неутрофилних гранулоцита са OpZy (енг. *Opsonized zymozane*), дапсон је (10 μM , 100 μM и 1 mM) неутралисао водоник пероксид (H_2O_2) и хидроксилни јон (OH^-) али не и супероксид анјон (O_2^-). У каснијим истраживањима, Suda и сар су доказали да дапсон ипак (0.06-0,25 mM) смањује ниво O_2^- наком стимулације са fMLP, C5a, али не и са PMA. Овај ефекат је посредован: инхибицијом инфлуksа калцијума, што је довело до смањене активације NADPH оксидазе и дегранулације. Наведени механизам је одговоран и за редукцију секреције неутрофилне еластазе (NE). Описано је и да дапсон (0.5 $\mu\text{g/ml}$ -5 $\mu\text{g/ml}$) инхибира конверзију H_2O_2 у хипохлорну киселину (HOCl) реверзибилном инхибицијом MPO, након стимулације са OpZy. Као други механизам деловања дапсона претпоставља се модулација продукције проинфламаторних цитокина. На моделу мононуклеара периферне крви (PBMNCs) здравих донора, у одговору на LPS, дапсон је смањио продукцију TNF- α (25 $\mu\text{g/ml}$) и IL-8 (50 $\mu\text{g/ml}$). Описано је и да дапсон смањује ниво IL-1 β . TNF α , IL-8 и интерлеукина 6 (IL-6) независно од регулације NF κ B транскрипционог фактора у култури хуманих мијелоидних моноцита (THP-1), стимулираних са *Cutibacterium acne*. Још увек не постоје докази о утицају дапсона на адаптивни имунски одговор.

10. Научни допринос у одређеној научној области

Предложена тема докторске тезе обрађује проблематику која је са научног аспекта савремена и недовољно истражена, па ће спровођење овог истраживања имати вишеструки значај. Резултати овог истраживања ће проширити досадашња сазнања о утицају дапсона. До сада није публиковано ниједно слично истраживање у Републици Српској тако да ће ово истраживање представљати својеврстан научни допринос.

11. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживањ

Истраживање ће бити спроведено у Центру за Биомедицинске науке, Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву. Предвиђено време потребно за израду ове докторске дисертације је 12 месеци

КОМПЕТЕНТНОСТ МЕНТОРА/КОМЕНТОРА

Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Проф. др Душан Михајловић, ванредни професор, Медицински факултет Фоча, Универзитет Источно Сарајево, ужа научна област Дерматологија и венеричне болести, ментор

Научни радови који квалификују ментора за вођење докторске дисертације¹

1. **Mihajlovic D**, Vucevic D, Chinou I, Colic M. Royal jelly fatty acids modulate proliferation and cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Eur Food Res Technol* 2014; 238: 881–887.
2. Čolić M, **Mihajlović D**, Bekić M, Marković M, Dragišić B, Tomić S, Nataša M, Miljuš, Šavikin K, Škrbić, R. (2022). Immunomodulatory Activity of Punicalagin, Punicalin, and Ellagic Acid Differs from the Effect of Pomegranate Peel Extract. *Molecules*, 2022 27(22), 7871.
3. Drakul M, Tomić S, Bekić M, **Mihajlović D**, Vasiljević M, Rakočević S, Đokić J, Popović N, Bokonjić D, Čolić M. Sitagliptin Induces Tolerogenic Human Dendritic Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Nov 27;24(23):16829.
4. Džopalić T, Tomić S, Bekić M, Vučević D, **Mihajlović D**, Eraković M, Čolić M. Ex vivo study of IL-6 expression and function in immune cell subsets from human periapical lesions. *International Endodontic Journal* 2022, 55(5), 480-494.
5. Bekić M, Vasiljević M, Stojanović D, Kokol V, **Mihajlović D**, Vučević D, Uskoković P, Čolić M, Tomić S. Phosphonate-Modified Cellulose Nanocrystals Potentiate the Th1 Polarising Capacity of Monocyte-Derived Dendritic Cells via GABA-B Receptor. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, 3191-3216.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Имена чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

1. Доц.др Николина Елез Бурњаковић, децент, ужа научна област Хумана генетика, Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник комисије
2. Проф.др Иван Радић, ванредни професор, ужа научна област Физиологија (патофизиологија), Универзитет у Приштини/Косовска Митровица (Медицински факултет), члан комисије

3. Доц.др Милош Васиљевић, децент, ужа научна област Физиологија, Универзитет у Источном Сарајеву, члан комисије

Научни радови који квалификују чланове комисије²

1. Smajlović A, Haverić A, Alić A, Hadžić M, Smajlović A, Mujezinović I, Lojo-Kadrić N, Ramić J, **Elez-Burnjaković N**, Haverić S, Pojskić L. Molecular and histopathological profiling of imiquimod induced dermatosis in Swiss Wistar rats: contribution to the rat model for novel anti-psoriasis treatments. *Molecular Biology Reports*. 2021 May;48(5):4295-303.
2. Krsmanović L, Arsović N, Bokonjić D, Nešić V, Dudvarski Z, Pavlović D, Dubravac Tanasković M, Ristić S, **Elez-Burnjaković N**, Balaban R, Ćurčić B. The Impact of Cytokines on Health-Related Quality of Life in Adolescents with Allergic Rhinitis. *Biomedicines*. 2024 Feb 13;12(2):428.
3. **Elez-Burnjaković N**, Smajlović A, Tanasković MD. Interplay between autophagy and coronavirus: autophagy mechanism. *Biomedicinska istraživanja*. 2023 Apr 20;14(1):107-15.
4. Saranović M, Matejić S, Matejić N, **Radić I**, Trajković G. Significance of hysteroscopy in diagnosis and treatment of congenital uterine anomalies. *Vojnosanitetski pregled* 2019; OnLine-First Issue 00, Pages: 194-194
5. **Radić I**, Mijovic M, Tatalovic N, Mitic M, Lukic V, Joksimovic B, et al. Protective effects of whey on rat liver damage induced by chronic alcohol intake. *Hum Exp Toxicol*. 2019 Jun 1;38(6):632–45.
6. **Radić I**, Nestorović V, Mijović M, Tatalović N, Joksimović B, Lukić V, Mitić M, Adžić M, Blagojević D, Veličković S, Bulajić S, Đerković B, Mirić M, Janićijević Hudomal S. The effects of whey and pumpkin seed oil on blood biochemical parameters of liver function and lipid profile in rats chronically drinking low concentrations of ethanol. *Arch Biol Sci*. 2017; 70(3):531–541.
7. Bakalović G, Bokonjić D, Mihajlović D, Čolić M, Mališ V, Drakul M, Tomić S, Jojić I, Rakočević S, Popović D, Kozić L. Dysfunctions of Neutrophils in the Peripheral Blood of Children with Cystic Fibrosis. *Biomedicines*. 2023 Jun 15;11(6):1725.

8. Bekić M, **Vasiljević M**, Stojanović D, Kokol V, Mihajlović D, Vučević D, Uskoković P, Čolić M, Tomić S. Phosphonate-modified cellulose nanocrystals potentiate the Th1 polarising capacity of monocyte-derived dendritic cells via GABA-B receptor. International journal of nanomedicine. 2022;17:3191.

9. Tomić S, Joksimović B, Bekić M, **Vasiljević M**, Milanović M, Čolić M, Vučević D. Prostaglandin-E2 potentiates the suppressive functions of human mononuclear myeloid-derived suppressor cells and increases their capacity to expand IL-10-producing regulatory T cell subsets. Frontiers in immunology. 2019 Mar 18;10:436999.

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

Изјава да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Кандидат Сара Ракочевић је приложила потписану изјаву да тема за израду докторске дисертације под називом "Анти-инфламаторна и имуномодулаторна својства дапсона на хуманим ћелијама периферне крви, *in vitro*" није пријављена на другој високошколској установи у земљи или иностранству.

ЗАКЉУЧАК

1. Изјава да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Кандидат, виши Сара Ракочевић испуњава све услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности поседује све елементе потребне за научно-истраживачки рад. Комисија предлаже Научно-наставном већу Медицинског факултета Фоча, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати предлог пројекта докторске дисертације под називом "Анти-инфламаторна и имуномодулаторна својства дапсона на хуманим ћелијама периферне крви, *in vitro*" кандидата Саре Ракочевић.

Место: Фоча

Датум: 30.05.2024.

Комисија:

Доц.др Николина Елез-Бурњаковић, децент, ужа научна област Хумана генетика,
Универзитет у Источном Сарајеву, предсједник комисије

Проф.др Иван Радић, ванредни професор, ужа научна област Физиологија
(патофизиологија), Универзитет у Приштини/Косовска Митровица (Медицински факултет),
члан комисије

Доц.др Милош Васиљевић, децент, ужа научна област Физиологија (патофизиологија),
Универзитет у Источном Сарајеву, члан комисије.
