

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО	20.07.17
Ор	Вредност
05 8954/5-5	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број број IV-03-713/16, од 13.07.2017. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: "Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде" кандидата др Весне Шкулетић у следећем саставу:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, председник
2. Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, члан
3. Проф. др Снежана Церовић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Патологија*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Весне Шкулетић и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Весне Шкулетић под називом "Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде", урађена под менторством проф. др Гордане Радосављевић, професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, представља оригиналну студију која се бави испитивањем значаја експресије COX-2, P27 и VEGF у стварању нових крвних и лимфних судова код класичне и фоликуларне варијанте папиларног карцинома штитасте жлезде.

Папиларни карцином је најчешћи тип карцинома штитасте жлезде. Генерално, папиларни карцином је добро диферентован тумор са високом стопом преживљавања. Међутим, у случају прогресије тумора, ово преживљавање се значајно редукује. Папиларни карцином није хомогени ентитет и обухвата неколико хистолошки различитих варијанти, од којих су доминантне класична и фоликуларна варијанта. Упркос бројним сазнањима о папиларном карциному, клинички ток и исход хистолошки различитих варијанти ове врсте карцинома су комплексни и разнолики. Ангиогенеза и лимфангиогенеза су фундаментални процеси у прогресији тумора и представљају важну карактеристику туморске микросредине. Најчешће коришћен метод за квантификацију ангиогенезе и лимфангиогенезе је процена густине крвних и лимфних судова. Молекулски профил који детерминише потенцијално агресивнији фенотип класичне и фоликуларне варијанте папиларног карцинома још увек није расветљен.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "PubMed", и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: ("*papillary thyroid carcinoma*" "*follicular and classical variants*", "*microvascular density*", "*lymphovascular density*", "COX-2", "P27" и "VEGF") нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Весне Шкулетић под називом **"Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде"**, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Весна Шкулетић рођена је 30.04.1968. године у Сарајеву. Основну и средњу школу завршила у Нишу. Дипломирала на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1997. године са просечном оценом 8,70 и стекла звање доктора медицине. Специјалистичке студије из области Патолошке анатомије уписала школске 1998/1999. године у Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије у Београду, а специјалистички испит је положила 2001. године. Од априла 2002. године ради у Одсеку за цитологију, Института за патологију и судску медицину Војномедицинске академије, где је постављена за начелника 2005. године. Академске докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2007/2008. године, изборно подручје Онкологија, а усмени докторски испит положила у

мају 2009. године са оценом 10. Тема докторске дисертације под називом "Утицај експресије СОХ-2, Р27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде" је прихваћена 2012. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Школске 2011/2012. године је изабрана у звање сарадника у настави на предмету Патологија Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду. Школске 2012/2013. године је изабрана у звање асистента, а школске 2016/2017. године реизабрана у звање асистента.

Учесник је јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу под називом: "Утицај експресије СОХ-2, Р27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде" (ЈП 27/12). Активно се бави научно-истраживачким радом и на Институту за патологију и судску медицину ВМА Универзитета одбране у Београду.

Члан је Европског удружења патолога, Удружења патолога и цитолога Србије и Српског лекарског друштва.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Skuletic V**, Radosavljevic GD, Pantic J, Markovic BS, Jovanovic I, Jankovic N, Petrovic D, Jevtovic A, Dzodic R, Arsenijevic N. Angiogenic and lymphangiogenic profiles in histological variants of papillary thyroid carcinoma. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127(6):429-437. **M21**
2. Novković D, **Skuletić V**, Vulin A, Cvetković G. Exercise-induced bronchoconstriction and non-specific airway hyperreactivity in patients suffering from bronchial asthma. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(2):191-194. **M23**
3. Terzić B, Maksić D, **Skuletić V**, Pilcević D, Mijusković M, Cukić Z, Obrencević K, Petrović M, Tadić-Pilcević J, Petrović M. Myeloma multiplex with pulmonary dissemination. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(6): 596-599. **M23**
4. Novković D, **Skuletić V**, Vuković J, Cerović S, Tomić I, Karličić V, Stojisavljević M. Disseminated typical bronchial carcinoid tumor. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(5): 516-521. **M23**
5. Tatomirović Ž, **Skuletić V**, Bokun R, Trimčev J, Radić O, Cerović S, Štrbac M, Zolotarevski L, Tukić Lj, Stamatović D, Tatabar O. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses: accuracy and diagnostic problems. *J BUON* 2009;14:653-659. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се

поклапају. Постављени циљеви истраживања остали су у највећој мери идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација др Весне Шкулетић написана је на 93 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце.

У уводном делу кандидат је јасно, прецизно и свеобухватно изложио досадашња сазнања о карциномима штитасте жлезде и хистолошким варијантама папиларног карцинома, онкогенези добро диферентованих карцинома штитасте жлезде, неоангиогенези и неолимфангиогенези.

Јасно је изложен главни циљ, а то је процена значаја експресије VEGF, COX-2 и P27 на ангиогени и лимфангиогени профил папиларног карцинома штитасте жлезде, са посебним освртом на класичну и фоликуларну варијанту папиларног карцинома.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

У наставку докторске дисертације, резултати истраживања систематично су приказани и адекватно и квалитетно документовани табелама, сликама и графиконима. Показано је да је густина крвних судова значајно већа код оболелих од папиларног карцинома (енгл. *papillary thyroid carcinoma*, РТС) са високим ризиком, као и у групи испитаника са детектабилном васкуларном и локалном екстратироидном инвазијом. Овакав налаз указује на то да локално ширење, а потенцијално и прогресија папиларног карцинома штитасте жлезде зависе од процеса ангиогенезе. Присутна висока специфичност и сензитивност густине крвних судова у односу на васкуларну инвазију упућују да густина крвних судова може да послужи као маркер за детерминацију васкуларне инвазије. Већа густина крвних судова је значајно повезана са позитивном експресијом VEGF, али не и са експресијом COX-2. Добијени налаз сугерише да процес ангиогенезе у папиларном карциному углавном зависи од експресије VEGF. Уочена је и значајна повезаност експресије VEGF и COX-2 са старосном доби пацијената и пречником тумора. Резултати показују да је позитивна експресија, како VEGF тако и COX-2, значајно повезана са повећаним процентом испитаника код којих је регистрована инвазија туморских ћелија у лимфне судове. Упркос томе што није забележена статистички значајна повезаност густине лимфних судова са неким од клиничких и патохистолошких параметара папиларног карцинома штитасте жлезде, у фоликуларној варијанти РТС густина лимфних судова је значајно већа у односу на густину крвних судова, што није био случај код класичне варијанте РТС. Уочено је да је густина крвних судова у фоликуларној варијанти РТС статистички значајно нижа него код класичне варијанте РТС. Процентуална заступљеност позитивне експресије VEGF статистички значајно већа у класичној у односу на фоликуларну варијанту папиларног карцинома. Налаз инверзне експресије COX-2 и P27 у фоликуларној варијанти РТС је вероватно повезан са забележеним порастом густине лимфних судова у овој хистолошкој варијанти.

У поглављу Дискусија добијени резултати су детаљно анализирани јасно образлажући значај експресије VEGF, COX-2 и P27 на ангиогени и лимфангиогени

профил папиларног карцинома штитасте жлезде, а нарочито код класичне и фоликуларне варијанте папиларног карцинома. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о повезаности експресије VEGF, COX-2 и P27 са ангиогенезом и лимфангиогенезом папиларног карцинома штитасте жлезде и његових хистолошких варијанти, као и са клиничким и патохистолошким параметрима карцинома. При томе су наведени ставови из јзначајних оригиналних и ревијских научних радова поменутог области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 234 библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом **"Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде"**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. густина крвних судова је већа у групи пацијената са високим ризиком, као и у групи папиларних карцинома са детектованом васкуларном и локалном екстратироидном инвазијом
2. експресија VEGF значајно повећава густину крвних судова и последично промовише раст папиларног карцинома код пацијената са 50 и више година старости
3. VEGF и COX-2, заједно или самостално, су укључени у инвазију лимфних судова у папиларном карциному
4. не постоји значајна повезаност експресије COX-2 са густином лимфних судова у папиларном карциному
5. густина лимфних судова и p27 нису предиктори ризика код оболелих од папиларног карцинома
6. лимфангиогенеза је доминантна у фоликуларној варијанти папиларног карцинома што се огледа у већој густини лимфних судова у односу на микроваскуларну густину
7. пораст густине лимфних судова у фоликуларној варијанти папиларног карцинома је условљен инверзном експресијом COX-2 и p27 која вероватно утиче на пролиферацију ендотелних ћелија
8. густина крвних судова је значајно већа у класичној у односу на фоликуларну варијанту папиларног карцинома што је последица повећане експресије VEGF

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању значаја експресије VEGF, COX-2 и P27 у ангиогенези и лимфангиогенези папиларног карцинома и његових хистолошких варијанти. Резултати овог истраживања по први пут показују да образац експресије VEGF, COX-2 и P27 варира у фоликуларној и класичној варијанти папиларног карцинома што вероватно условава разлике у њиховом ангиогеном и лимфангиогеном потенцијалу. Квантификација степена ангиогенезе поред предиктивног значаја у папиларном карциному штитасте жлезде, може послужити и као метод за разликовање класичне од фоликуларне варијанте папиларног карцинома штитасте жлезде, што би могло да има клиничке и потенцијално терапијске импликације.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у међународном часопису (Pol Arch Intern Med 2017; 127(6):429-437), категорије M21.

Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног и националног значаја и да буду приказани на научним и стручним скуповима.

ЗАКЉУЧАК

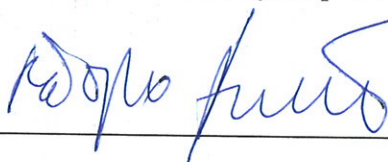
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Весне Шкулетић под називом **"Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде"**, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Весне Шкулетић, урађена под менторством проф. др Гордане Радосављевић, представља оригинални научни рад и има научни и практични значај у разумевању значаја експресије COX-2, P27 и VEGF на ангиогени и лимфангиогени профил класичне и фоликуларне варијанте папиларног карцинома штитасте жлезде.

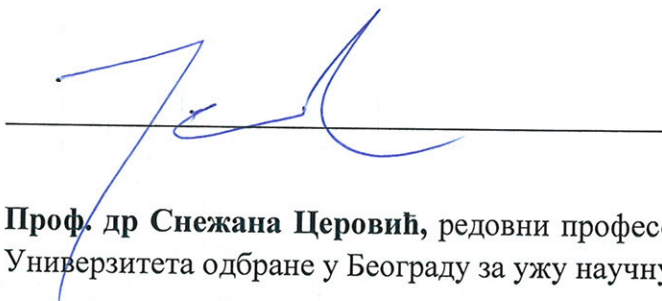
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **"Утицај експресије COX-2, P27 и VEGF на стварање нових крвних и лимфних судова у ткиву класичних и фоликуларних варијанти папиларног карцинома штитасте жлезде"** кандидата др Весне Шкулетић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, председник



2. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, члан



3. **Проф. др Снежана Церовић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Патологија*, члан



У Крагујевцу, 15.07.2017. године