

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

23. 03. 2021	
05	3209
КОРЕКЦИЈА 05-2524 09.03.2021	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-20/16, од 19.01.2021. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

„Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“ кандидата др Младена Павловића у следећем саставу:

- 1. Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник
- 2. Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, члан
- 3. Доц. др Милан Јовановић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Младена Павловића 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 Младена Павловића под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“, урађена под менторством др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија, Онкологија, представља оригиналну научну студију, у којој је извршено испитивање клиничко-патохистолошких карактеристика болести и експресије цитокина у туморском, перитуморском и здравом ткиву оболелих и утврђена је њихова корелација са стварањем нових крвних судова код болесника са карциномом желуца.

Значај ове дисертације огледа се у чињеници да је карцином желуца један од најагресивнијих тумора, и трећи узрок смртности од малигнух болести у свету. Бројна истраживања су показала да је преживљавање оболелих директно повезано са способношћу карцинома да метастазира. У новије време утврђено је да поједини биолошки маркери, између којих и проинфламацијски цитокини IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и

IL-17 utiču na prognozu карцинома желуца. Ћелије имунског система које инфилтришу туморско ткиво започињу акутну инфламацијску реакцију, чији исход није увек елиминација тумора који се развија, већ је често туморска прогресија.

Добро је позната чињеница да је за раст сваког солидног тумора неопходан процес ангиогенезе. Ангиогенеза представља формирање нових крвних судова из већ постојећих, дешава се у разним фазама прогресије тумора и представља кључни корак за даљу туморску инвазију и метастазирање. За настанак ангиогенезе је јако важна равнотежа између про-ангиогених и анти-ангиогених фактора у туморској микросредини. Истраживања су потврдила да је туморска ангиогенеза директно повезана са прогресијом и хематогеним метастазирањем карцинома желуца.

Интерлеукин-32 је плурипотентни проинфламацијски цитокин, са још увек недовољно испитаним функцијама. Излучују га НК (енгл. natural killer) ћелије, дендритске ћелије, Т-лимфоцити, епителне и ендотелне ћелије, фибробласти, кератиноцити. Досадашњим истраживањима утврђено је да је IL-32 важан модулатор урођене и стечене имуности. Овај протеин индукује ослобађање више проинфламацијских цитокина, као што су: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17. Утврђена је његова улога у многим аутоимуним обољењима: реуматоидном артритису, анкилозирајућем спондилитису, псоријази, улцерозном колитису и Кроновој болести, хроничној опструктивној болести плућа, астми, атопијском дерматитису. Повишене вредности у серуму су нађене код вирусних инфекција H1N1, Influenza, HIV-1, хепатитис В и С. Детектоване су повишене серумске вредности и/или ткивна експресија овог цитокина код многих малигних обољења: карцинома плућа, дојке, колоне, бубрега, једњака, јетре, панкреаса, штитасте жлезде, желуца и леукемије. Показано је и да различите изоформе имају различита дејства у одређеној микросредини и врсти ћелије. Утврђена је и значајна улога IL-32 у ћелијској апоптози, миграцији и пролиферацији. Улога интерлеукина-32 у ангиогенези карцинома желуца још увек није утврђена, као ни јасна повезаност експресије овог проинфламаторног цитокина са растом и прогресијом тумора и ангиогенезом код ове болести.

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: („gastric carcinoma“, „angiogenesis“, „cytokines“, „IL-32“, „IL-17“) нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Младена Павловића под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Младен Павловић је рођен 19.05.1977. у Крагујевцу. Основну и средњу школу (Прва крагујевачка гимназија) је завршио као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет у Крагујевцу је завршио са просечном оценом 9.71 (девет и 71/100). У току школовања више пута је награђиван као најефикаснији студент године и за постигнуте успехе у току школовања. Добитник је награде Краљевине Норвешке као један од хиљаду најбољих студената у Србији 2000. године. Од четврте године студија био је стипендиста Републичке фондације за развој научног и уметничког подмлатка. Током студија активно је учествовао у раду Катедре за Хистологију и ембриологију, у својству демонстратора. По завршеним основним студијама након уписа Докторских академских студија био је стипендиста Министарства науке и заштите животне средине, и активни учесник на пројекту Министарства из области основних истраживања бр. ОИ 1327. Усмени докторски испит из области Клиничка и експериментална хирургија положио је 27.09.2012. са оценом 10 (десет). Од 2006. године запошљен је на Клиници за Хирургију Клиничког центра у Крагујевцу. Специјалистички испит из опште хирургије положио је 27. 01. 2014. године са одличним успехом. Био је ангажован на пројекту Министарства здравља „Развој здравства Србије“, у оквиру имплементације клиничких путева, и као активан члан Комисије за самоевалуацију Клинике за Хирургију Клиничког центра Крагујевац учествовао је у успешно спроведеној акредитацији КЦ Крагујевац и Клинике за општу и грудну хирургију. Објавио је више публикација у часописима са рецензијом, од којих су 6 на SCI листи. Учесник је више конгреса међународног карактера, у својству аутора или коаутора, као и више семинара, симпозијума и курсева у оквиру стручног и научног усавршавања и континуиране медицинске едукације из области хирургије, ургентне и опште медицине. Члан је Лекарске коморе Србије и Хируршке секције Српског лекарског друштва. Од 2017. члан је и струковних удружења – Удружења ендоскопских хирурга Србије и Европског удружења за ендоскопску хирургију. Члан је уредништва „Медицинског часописа“ који издаје регионална подружница Српског лекарског друштва. Активно чита, пише и говори енглески и руски језик на нивоу трећег степена. Ожењен је.

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

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Pavlovic M**, Gajovic N, Jurisevic M, Mitrovic S, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, Jovanovic I. Diverse Expression of IL-32 in Diffuse and Intestinal Types of Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6578273. **M23**
2. **Pavlovic M**, Jurisevic M, Gajovic N, Mitrovic S, Jovanovic M, Radosavljevic G, Pantic J, Radovanovic D, Arsenijevic N, Jovanovic I. IL-32 expression associates with lymph vessel invasion in intestinal type of gastric cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2020;77(8):816–25. **M23**

3. Pavlovic M, Milosevic B, Radovanovic D, Cvetkovic A, Trifunovic B, Canovic D, Mitrovic S, Jovanovic M, Spasic M, Vulovic M, Stojanovic B, Jeremic D, Jevdjic J. Malignant fibrous histiocytoma of the right upper leg – a case report. *Vojnosanit Pregl.* 2018;75(3):320–25. **M23**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања су идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација Др Младена Павловића написана је на 127 страна и садржи сва захтевана поглавља, и то: Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио податке из релевантне литературе и описао резултате студија сличног тематског садржаја. Истакнут је епидемиолошки значај колоректалног карцинома, у погледу високе стопе обољевања, и тренда значајног повећања броја оболелих од карцинома проксималног дела желуца и умрлих у будућем периоду. Такође, дат је преглед фактора ризика за карцином желуца, са поделом на непромењиве факторе ризика и факторе ризика који потичу из животне средине или навика оболелих. Након тога описан је значај појединих цитокина у патогенези карцинома желуца, као и њихова повезаност са развојем и прогресијом болести и са процесима ангиогенезе и метастазирања тумора. У последњем делу увода описани су процеси ангиогенезе уопште као и код карцинома желуца, који имају свој значај у многим аспектима болести и уско су повезани са исходом, прогресијом болести, преживљавањем и осталим прогностичким параметрима.

Јасно је изложен главни циљ, а из њега су прецизно изведени студијски задаци, који су подразумевали да се у испитиваним групама корелирају: 1) клиничко-патохистолошке карактеристике болести (нуклеарни и хистолошки градус, степен инвазије лимфних и крвних судова, TNM стадијум болести, 2) експресија IL-32, VEGF-a, IL-8, IL-17 и микроваскуларне густине (MVD) у туморском, перитуморском и ткиву здраве желудачне слузнице; 3) повезаност експресије IL-32 са експресијом VEGF-a и микроваскуларном густином (MVD) у туморском, перитуморском и ткиву здраве желудачне слузнице; 4) повезаност експресије IL-32, VEGF-a и микроваскуларне густине (MVD) са експресијом IL-8 и IL-17 у наведеним ткивним узорцима; 5) повезаност експресије IL-32, VEGF-a, микроваскуларне густине (MVD), IL-8 и IL-17 са стандардним клиничко-патолошким параметрима тумора. Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Испитаници са карциномом желуца су разврстани на две групе у зависности од патохистолошке дијагнозе тумора на оне са интестиналним и са дифузним типом карцинома желуца, по Lauren-овој класификацији. Ткивни узорци су подељени на три групе: туморско ткиво, перитуморско ткиво (околина тумора), и здрава слузница (без елемената тумора) као контролна група. У овако детерминисаним скуповима испитаника анализирани су патохистолошке карактеристике болести (тип тумора, нуклеарни и хистолошки градус, TNM класификација), као и концентрација цитокина (IL-32, IL-17, IL-8) и

микроваскуларна густина (MVD). 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 у 4 табеле и 39 графикана. Од најзначајнијих резултата посебно је истакнуто: тежа и агресивнија форма болести, мања експресија интерлеукина 32, мања микро-васкуларна густина и мања експресија интерлеукина-17 код болесника са дифузним типом тумора. Експресија IL-32 у туморском ткиву повезана је са инвазијом лимфних судова, микроваскуларна густина је повезана са TNM стадијумом и инвазијом крвних и лимфних судова, експресија VEGF-а је повезана са TNM стадијумом тумора и инвазијом лимфних судова, а експресија IL-17 повезана је са туморском некрозом.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуте области. На основу података из литературе и добијених резултата аутор је израдио и оригинално шематски приказао једном сликом (фигуром) могући механизам одговоран за супресију ангиогенезе посредоване IL-32 код дифузног типа карцинома желуца.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 381 најновијих библиографских јединица из стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“, 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 и доказима:

- Тежа и агресивнија форма болести (већи TNM стадијум болести, нуклеарни и хистолошки градус) детектована је код оболелих од дифузног типа карцинома желуца, у односу на интестинални тип;
- Оболели од дифузног типа карцинома желуца имају мању експресију IL-32 у односу на оболеле од интестиналног типа, док повишена експресија овог цитокина негативно корелира са тежом формом овог типа тумора;
- Мања микроваскуларна густина у туморском ткиву оболелих од дифузног типа карцинома желуца;
- Мања експресија интерлеукина 17 у туморском ткиву оболелих од дифузног типа карцинома желуца;
- Нема значајне разлике у експресији VEGF-а између оболелих од дифузног и интестиналног типа карцинома желуца;
- Значајно већа експресију IL-32 у туморском ткиву, у односу на перитуморско ткиво код болесника са интестиналним типом карцинома желуца, која позитивно корелира са инвазијом лимфних судова;

- Микроваскуларна густина је значајно већа у туморском ткиву, код оболелих од интестиналног типа карцинома желуца са присутном лимфном инвазијом и узнапредовалом формом болести;
- Експресија VEGF-а значајно је већа у туморском у односу на перитуморско ткиво интестиналног типа тумора, као и у туморском ткиву оболелих са узнапредовалим TNM стадијумом болести и присутном инвазијом лимфних судова;
- Значајно већа експресија IL-17 у туморском ткиву интестиналног типа карцинома желуца, у односу на перитумор, посебно изражено у туморском ткиву са детектованим пољима некрозе.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и веома важан допринос бољем разумевању међусобног утицаја и повезаности интерлеукина-32 са проинфламацијским и проангиогеним факторима. Ово истраживање по први пут показује да смањена локална експресија IL-32, код оболелих од дифузног типа карциномом желуца, са вишим нуклеарним градусом, слабом диферентованошћу туморског ткива и узнапредовалим TNM стадијумом болести, може представљати знак малигне прогресије тумора и, последично, лоше прогнозе за болеснике. Овај налаз са новог становишта указује на улогу IL-32 у биологији дифузног типа карцинома желуца. Повећана локална експресија IL-32 код оболелих од интестиналног типа карцинома желуца са детектабилном инвазијом лимфних судова може се сматрати знаком малигне прогресије тумора и, сходно томе, лоше прогнозе за оболеле. Ова запажања указују на могућу фацитирајућу улогу IL-32 у биологији интестиналног типа карцинома желуца и његову потенцијалну употребу као терапеутске мете.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у међународним часописима категорије M23:

1. **Pavlovic M**, Gajovic N, Jurisevic M, Mitrovic S, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, Jovanovic I. Diverse Expression of IL-32 in Diffuse and Intestinal Types of Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6578273. **M23**
2. **Pavlovic M**, Jurisevic M, Gajovic N, Mitrovic S, Jovanovic M, Radosavljevic G, Pantic J, Radovanovic D, Arsenijevic N, Jovanovic I. IL-32 expression associates with lymph vessel invasion in intestinal type of gastric cancer. *Vojnosanit Pregl.* 2020;77(8):816–25. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Младена Павловића под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“, 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 Младена Павловића под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“, урађена под менторством др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, представља оригинални научни рад и има научни значај у анализи експресије IL-32, проинфламацијских и ангиогених медијатора код пацијената са дифузним и интестиналним карциномом желуца и повезаност са клиничкопатолошким параметрима, као и експресије у туморском, перитуморском и здравом ткиву код пацијената са интестиналним карциномом желуца и однос са тежином болести.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Утицај експресије IL-32 на стварање крвних судова у карциному желуца“ кандидата др Младена Павловића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник

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

3. **Доц. др Милан Јовановић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу,