

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 07.03.2018. године, одлуком бр. IV-03-165/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“ кандидата др Милана Јовановића, 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 и Онкологија, члан
3. доц. др Братислав Трифуновић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марине Јовановић 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 Милана Јовановића под насловом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“ урађена под менторством проф. др Дарка Мирковића, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем серумских и фецесних вредности цитокина у процени тежине болести код оболелих од колоректалног карцинома.

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

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“ помоћу следећих кључних речи: колоректални карцином, цитокини, тежина болести, серум, фецес нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Милана Јовановића под називом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“, представља резултат оргиналног научног рада.

Колоректални карцином (engl. *Colorectal carcinoma*- CRC) је један од најчесталијих карцинома на свету. CRC се често дијагностикује у узрадовалим стадијумима са лошом прогнозом, указујући на потребу за новим дијагностичким и прогностичким маркерима. Класификације и установљени прогностички параметри који се данас користе у терапији колоректалног карцинома не обезбеђују довољно информација о току и исходу болести, тако

да постоји потреба за унапређењем постојећих и идентификацијом нових дијагностичких и прогностичких маркера. Важна је идентификација молекулских маркера који би пружили увид у прогресију болести. Тренутно, анализе фецеса нису ни високо сензитивне ни специфичне, а и колоноскопија је временски захтевна и не тако јефтина скрининг метода. Неколико серумских маркера је коришћено за дијагнозу и прогнозу болести, али још увек ни један није прилагођен рутинској употреби. Анти-туморски имунски одговор је регулисан бројним факторима, укључујући цитокине који могу да модулирају експесију туморских антигена, адхезионих молекула и продукцију имуносупресивних фактора туморских ћелија. Како цитокини делују на колоректални карцином није још увек у потпуности разјашњено.

У овој студији, детектована је значајно већа фецесна концентрација Gal-3 код пацијената са CRC-ом са већом нуклеарним градусом, слабом диференцијацијом туморског ткива, већим TNM стадијумом и метастатском болешћу, док је преминација Gal-3 над проинфламацијским цитокинима забележена код пацијената са унапредовалим TNM стадијумом и метастатском болести. Фецесни Gal-3 позитивно корелира с тежином болести (већи TNM стадијум, већи нуклеарни градус и слаба диференцијација туморског ткива) и прогресијом (присуство метастаза у плућима/јетри или перитонеалне карциноматозе) и системских биомаркера AFP и CEA. Ови налази указују на Gal 3 као потенцијални маркер тежине и прогресије CRC-а.

Такође је показана повећана концентрација Gal-1 у фецесу пацијената са CRC-ом и већим нуклеарним градусом и слабом диференцијацијом туморског ткива, док је преминација Gal-1 у односу на проинфламацијске цитокине детектована код пацијената са унапредоваим TNM стадијумом и метастатском болешћу.

Преминација Gal-1 и Gal-3 у односу на проинфламацијске цитокине, код испитаника са напредном и прогресивном болешћу, може указати на имуномодулаторну улогу галектина у ограничавању континуираних проинфламацијских процеса и спречавању снажног антитуморског имунског одговора. Фекалне вредности Gal-1 и Gal-3 могу се користити као значајан маркер за тежину и прогресију CRC-а. Ови налази указују да Gal-1 и Gal-3 могу допринети имунолошкој привилегији тумора модулацијом локалног имунског одговора и указују на њихову потенцијалну употребу као терапеутских мета.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Милан Јовановић је рођен у Крагујевцу 08.11.1976. године. Завршио је Средњу медицинску школу у Крагујевцу 1995. године, као ученик генерације. Дипломирао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2001. године, са просечном оценом 9,97, чиме је стекао стручно звање доктор медицине. Школу резервних официра СнС1 ВМА завршио је 2003. године, први у рангу, након чега је био управник у Гарнизонској болници у Ћуприји 2003-2005., са службеном оценом 5,00. Био је на специјализацији из опште хирургије 2005-2010., положио је са одличном оценом. Ради као специјалиста опште хирургије од 2010. Од 2016. је у чину потпуковника Санитетске службе Војске Србије. Вишегодишњи је секретар Хируршке секције СЛД-а. Уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија,. Усмени докторски испит је положио 2015. године са оценом 10 (десет). Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Три године је радио као сарадник у настави на предмету Анатомија на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београду, а три године је асистент на предмету Хирургија на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београду. Добитник је Плакете Српског лекарског друштва.

Др Милан Јовановић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. До данас је објавио преко 20 радова на SCI листи.

Тема докторске дисертације под називом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“, представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Jovanovic M**, Janjusevic N, Mirkovic D, Vulovic M, Milev B, Mitrovic M, Trifunovic B. Giant primary retroperitoneal seminoma: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(2): 205-207. **M23**
2. **Jovanovic M**, Gajovic N, Zdravkovic N, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Mirkovic D, Milev B, Maric V, Arsenijevic N. Fecal galectin-3 as a potential marker for colorectal cancer and disease severity. *VSP* 2018; <https://doi.org/10.2298/VSP171201007J>. **M23**

3. Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Simovic Markovic B, Maric V, **Jovanovic M**, Arsenijevic N Zdravkovic N. Fecal sST2 correlates with disease severity of ulcerative colitis. VSP 2018; <https://doi.org/10.2298/VSP171225026J>. **M23**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Милана Јовановића написана је на 103 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио карактеристике колоректалног карцинома и имунског одговора у патогенези колоректалног карцинома.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз следеће делове: 1) „Испитивани узорак“, 2) „Истраживачки поступак“ у оквиру кога је детаљно описан начин извођења експеримената, клиничка и хистопатолошка евалуација тежине колоректалног карцинома, одређивање биохемијских параметара из крви испитаника, одређивање серумских и фецесних концентрација цитокина.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Показана је значајно већа фецесна концентрација Gal-3 код пацијената са CRC-ом са већом нуклеарним градусом, слабом диференцијацијом туморског ткива, већим TNM стадијумом и метастатском болешћу, док је преминација Gal-3 над проинфламацијским цитокинима забележена код пацијената са унапредовалим TNM стадијумом и метастатском болести. Фецесни Gal-3 позитивно корелира с тежином болести (већи TNM стадијум, већи нуклеарни градус и слаба диференцијација туморског ткива) и прогресијом (присуство метастаза у плућима/јетри или перитонеалне карциноматозе) и системских биомаркера AFP и СЕА. Ови налази указују на Gal 3 као потенцијални маркер тежине и прогресије CRC-а.

Такође показана је повећана концентрација Gal-1 у фецесу пацијената са CRC-ом и већим нуклеарним градусом и слабом диференцијацијом туморског ткива, док је преминација

Gal-1 у односу на проинфламацијске цитокине детектована код пацијената са узнапредоваим TNM стадијумом и метастатском болешћу.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и опречних података о утицају галектина 1 и галектина 3 на имунски одговор и тежину болести код испитаника са колоректалним карциномом. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуто области.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Милана Јовановића под насловом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Однос Gal-3/TNF- α у серуму као и фекални ниво Gal-3 били су значајно већи код пацијената са нуклеарним градусом III у односу на пацијенте са градусом I или II;
2. Оболели од CRC-а са већим нуклеарним градусом имају веће фецесне вредности Gal-1, системске вредности односа Gal-1/TNF- α као и фецесног односа Gal-1/IFN- γ ;
3. Фекални нивои Gal-3, Gal-1 и антиинфламаторних цитокина IL-10 и TGF- β били су знатно виши код пацијената са слабо диференцираним CRC-ом;
4. Мање системске вредности TNF- α а веће односа Gal-3/TNF- α и Gal-1/TNF- α у серуму, као и веће вредности TGF- β , Gal-3 и односа Gal-3/TNF- α и Gal-1/TNF- α у фецесу оболелих са TNM стадијумима III+IV у поређењу са испитаницима са TNM стадијумима I+II;
5. Мање системске вредности TNF- α а веће односа Gal-3/TNF- α и Gal-1/TNF- α детектоване су у оболелих од CRC-а са инвазијом лимфних, односно крвних судова;
6. Мање системске вредности TNF- α а веће односа Gal-3/TNF- α , Gal-1/TNF- α и Gal-1/IFN- γ , уз мање фецесне вредности IL-1 β и веће Gal-3 регистроване су у оболелих од CRC-а са детектибилним метастазама у јетри, односно плућима, односно перитонеалном карциноматозом;

7. Фецесне вредности Gal-3 позитивно корелирају са нуклеарним градусом, степеном диференцијације тумора, TNM стадијумом, присуством метастаза у јетри, присуством метастаза у плућима, присуством перитонеалне карциноматозе и туморским маркерима AFP и CEA;
8. Фецесне вредности Gal-1 позитивно корелирају са стадијумом хистолошке диференцијације и туморским маркерима AFP и CA 19-9.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Повећане локалне вредности Gal-1 и Gal-3 детектоване су код пацијената са CRC-ом и већим нуклеарним градусом, лошом диференцијацијом туморског ткива и напредним TNM стадијумом болести. Преминација Gal-1 и Gal-3 у односу на проинфламацијске цитокине, код испитаника са напредном и прогресивном болешћу, може указати на имуномодулаторну улогу галектина у ограничавању континуираних проинфламацијских процеса и спречавању снажног антитуморског имунског одговора. Фекалне вредности Gal-1 и Gal-3 могу се користити као значајан маркер за тежину и прогресију CRC-а. Ови налази указују да Gal-1 и Gal-3 могу допринети имунолошкој привилегији тумора модулацијом локалног имунског одговора и указују на њихову потенцијалну употребу као терапеутских мета.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су међународном часопису, категорије M23 са импакт фактором 0,367.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Милана Јовановић под насловом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

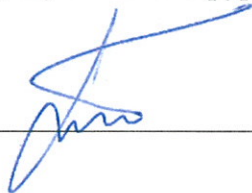
Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Милана Јовановић, урађена под менторством проф. др Дарка Мирковића, представља оригинални научни допринос и од

великог је научног и практичног значаја за разумевање значаја серумских и фецесних концентрација цитокина у процени тежине колоректалног карцинома.

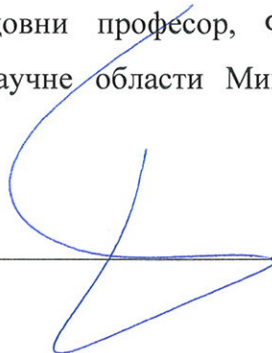
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Колоректални карцином: Значај концентрација цитокина у серуму и фецесу за процену тежине болести“ кандидата др Милана Јовановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

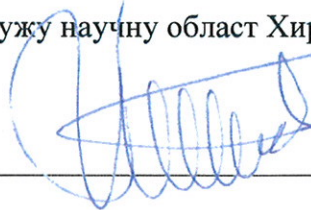
проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;



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



доц. др Братислав Трифуновић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;



Крагујевац, 09.03.2018.