

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА  
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

Одлуком број 46/101 од 27.10.2022.године са 101. седнице Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржане 27.10.2022.године именована је комисија за оцену завршне докторске дисертације под насловом:

ЗНАЧАЈ ПРИСУСТВА СУПРЕСОРСКИХ ЋЕЛИЈА МИЈЕЛОИДНОГ ПОРЕКЛА КОД  
БОЛЕСНИКА СА СПОРАДИЧНИМ КОЛОРЕКТАЛНИМ КАРЦИНОМОМ

Именована је комисија у следећем саставу:

1. Председник

ВС проф др Данило Војводић

Звање: редовни професор

Ужа научна област: имунологија

Институција: Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду

2. Члан

Проф др Александра Павловић Марковић

Звање: редовни професор

Ужа научна област: гастроентерохепатологија

Институција: Медицински факултет Универзитета у Београду

3. Члан

ПК проф др Небојша Манојловић

Звање: редовни професор

Ужа научна област: гастроентерохепатологија и онкологија

Институција: Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата др Ирине Брчеревић, чланови комисије подносе Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду и Сенату Универзитета одбране у Београду следећи извештај:

Наслов докторске дисертације др Ирине Брчеревић је „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“. Тема докторске дисертације прихваћена је од стране Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одлуком број 24/98 од 26.05.2022.године. Др Ирине Брчеревић одобрена је израда докторске дисертације одлуком на 121. седници Сената Универзитета одбране у Београду, одржаној 21.06.2022.године, Сн број 8/121, под називом „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“.

## ИЗВЕШТАЈ

### БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Др Ирина Брчеревић је рођена 28.05.1975.године у Сарајеву где је похађала основну школу. Завршила је Трећу Београдску гимназију. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршила 2000.године, чиме је стекла звање доктора медицине. Специјалистичке студије из интерне медицине је завршила 2006.године на Војномедицинској академији од када ради у Клиници за гастроентерологију и хепатологију. Супспецијалистичке студије је завршила 2016.године. Докторске академске студије је уписала 2013.године, смер Молекулска медицина на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду. Учествовала је у научним и стручним скуповима и аутор је више научних радова. Била је секретар Хепатолошке секције Српског лекарског друштва. Члан је тима за трансплантацију јетре у Војномедицинској академији.

## A. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### - Основни подаци о дисертацији

Наставно-научно веће Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду је на 98. седници одржаној 26.05.2022.године одобрило кандидату др Ирине Брчеревић израду докторске дисертације под насловом „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“.

За ментора дисертације изабран је пк проф др Радоје Додер, професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

### - Предмет истраживања

Др Ирина Брчеревић је за предмет истраживања у оквиру своје дисертације изабрала спорадични карцином дебелог црева и значај супресорских ћелија мијелоидног порекла код оболелих од ове врсте карцинома. Без обзира на мере превенције и лечења колоректални карцином је један од најчешће дијагностикованих карцинома у популацији и други узрочник смрти од малигних болести. С обзиром на високу смртност оболелих, тежња се усмерава на боље упознавање ове врсте тумора и његово ефикасније лечење, нарочито у каснијим стадијумима болести. Супресорске ћелије мијелоидног порекла су једна од потенцијалних мета у лечењу овог карцинома.

### - Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“ је написана на 126 страна стандардног формата, стилски уједначено и прегледно. Текст је адекватно структурисан на поглавља: увод, хипотезе, циљеви истраживања, методологија, резултати, дискусија, закључци и литаратура. На самом почетку текста истакнути су подаци о ментору. Након тога, дат је јасан садржај дисертације, структурисан сажетак, затим списак скраћеница.

Увод је структурисан из осам сегмената. Иницијално су објашњене генске промене у настанку колоректалног карцинома. Потом је објашњена имунска основа тумора. Посебан осврт је везан за туморску микросредину као и супресорске ћелије мијелоидног порекла као саставног дела туморске микросредине и њихово присуство у циркулацији. Наредни сегменти у уводу рада су се детаљно бавили фазама у продукцији и активацији ових ћелија. Акцентовани су механизмима помоћу којих ове ћелије врше имуносупресивни ефекат. С обзиром да супресорске ћелије мијелоидног порекла имају и своју неимунску функцију која је такође важна, детаљно се приступило и овој њиховој улози. Последњи сегмент увода се односи на клинички значај ових ћелија из чега произлази и будући клинички значај добијених резултата и изведених закључака ове докторске дисертације.

Хипотезе су формиране на основу очекиваних резултата студије и досадашњих познатих чињеница описаних у уводном делу. Кандидат полази од претпоставки да ли је вредност МДСЦ у узорцима периферне крви болесника са колоректалним карциномом повишена у односу на здраве особе, да ли вредност ових ћелија корелира са стадијумом болести, величином тумора, његовом локализацијом и метастатским ширењем, као и да ли се вредност ових ћелија може користити као потенцијални прогностички биомаркер преживљавања код болесника.

Циљеви су јасно дефинисани и у складу са постављеном хипотезом. У њима су дефинисани сви неопходни параметри које је потребно прикупити током истраживања и статистички обрадити како би се дошло до резултата на основу којих је могуће доћи до закључака чији је циљ провера истинитости постављених хипотеза.

Методологија – Студија је спроведена као проспективна студија током 5 година. Обезбеђен је довољан број пацијената и учињених пратећих параметара да би се урадила адекватна статистичка анализа. Сви учесници студије су пре укључивања у истраживање потписали информисани пристанак за добровољно учешће у испитивању. Коришћене статистичке анализе су детаљно описане у посебном сегменту методологије, а као софтверски пакет коришћен је GraphPad Prism верзија 9.0.2. Сви добијени параметри су тестирани Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino-Pearson и Shapiro-Wilk тестовима нормалности ради правилно одабраног статистичког теста те је у ту сврху одабир параметријског или непараметријског теста био адекватан. У методологији је детаљно описан начин

укључивања испитаника у студију. У истраживању је учествовало 95 испитаника, 83 пацијента којима је стандардним процедурама утврђено присуство колоректалног карцинома у различитим стадијумима болести и 12 здравих испитаника који су чинили контролну групу. Јасно су наведени укључујући критеријуми за улазак у студију, као и искључујући критеријуми. Детаљно и прецизно је описан поступак прикупљања података о пацијенту и начин узорковања крви за лабораторијске анализе као и имунофенотипска анализа ћелија. Такође, наведене су поделе испитаника у различите групе у зависности од спроведених испитивања као и параметри који су праћени.

Резултати су приказани кроз графичку и табеларну форму и пропратни текст у ком су истакнути само статистички значајни и најважнији налази истраживања. Водило се рачуна о правилном обележавању јединица мере и статистичких параметара, па је у свакој табели и слици постигнута разумљивост и без додатног текстуалног појашњења. Овим је на исправан начин избегнуто понављање добијених резултата у тексту, а који су већ видљиви у табели или на слици.

У овом делу дисертације систематично су приказани резултати по фазама истраживања. Прво је учињена детекција оба субтипа супресорских ћелија мијелоидног порекла код оболелих од колоректалног карцинома и здравих особа након чега је учињено поређење између ове две групе испитаника. Поређења су потом вршена у односу на стадијуме и метастатско ширење болести, лимфоидну, перинеуралну и венску инвазију, степен диференцијације, величину и локализацију тумора. Такође, мерене су вредности субпопулација ових ћелија пре и после оперативног лечења. Учињена је и корелација ових ћелија у односу на преживљавање, као и процена клиничке тачности ових параметара у предвиђању исхода болести.

Резултати су јасно и објективно тумачени, а кандидаткиња је показала објективан и критичан став у процени ових резултата.

Дискусија је писана поштујући методологију писања научног истраживања. Истакнути су најважнији резултати истраживања, а потом су даље разрађивани кроз поређење са већ објављеним резултатима из доступне литературе. С обзиром да се ради о оригиналном научном истраживању са доста непознаница у оквиру области којом се бави, недостатак

публикованих истраживања је вешто надомештен логичким претпоставкама заснованим на познатим чињеницама. Дискусија потом води ка уопштавању теме наводећи на процену значај добијених резултата за будућу клиничку употребу и нова истраживања чиме је задовољен и циљ докторске дисертације.

У закључку је на јасан и систематичан начин представљена синтеза сазнања и научних чињеница изнетих у оквиру дисертације добијених на основу резултата истраживања и тестирања хипотеза. Закључци су концизни и правилно изведени и пружају одговоре на постављене циљеве.

У поглављу референци представљен је списак коришћене литературе у оквиру спроведеног истраживања.

## Б. КРАТАК ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Из резултата ове докторске дисертације може се сазнати да је акумулација полиморфонуклеарних супресорских ћелија мијелоидног порекла већа код особа са колоректалним карциномом у односу на здраве особе, као и да постоји статистички значајна разлика између контролне групе и појединих стадијума болести за оба подтипа ових ћелија. Уочена је позитивна корелација између заступљености оба подтипа испитиваних ћелија и броја органа захваћених метастазама, као и лимфоидне инвазије тумора. Пацијенти који су били подвргнути оперативном лечењу су имали статистички значајно смањену заступљеност супресорских ћелија мијелоидног порекла у односу на преоперативне вредности. Постоперативна заступљеност ових ћелија се није разликовала у односу на здраве особе. Позитивна корелација је уочена између супресорских ћелија мијелоидног порекла и фактора упале, као и појединих туморских маркера. Већа заступљеност код болесника у трећем и четвртном стадијуму болести је корелирала са краћим преживљавањем испитаника. Уочена је и позитивна веза између дужине преживљавања и односа неутрофила и полиморфонуклеарних супресорских ћелија мијелоидног порекла, као и односа моноцита и моноклеарног подтипа ових ћелија. Резултати студије такође упућују на потребу за новим клиничким студијама и тиме дају допринос научном раду.

## В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

У поглављу Дискусија, кандидат јасно и прегледно тумачи резултате добијене током израде докторске дисертације уз приказ података других истраживања. Кандидат детаљно коментарише резултате предузетих истраживања, пореди их са резултатима сличних студија у светској и домаћој литератури, пружа одговарајућа објашњења и износи личне ставове. Овим истраживањем добијени су подаци који говоре о значају супресорских ћелија мијелоидног порекла у различитим стадијумима колоректалног карцинома и њиховој потенцијалној прогностичкој улози. И ако предмет студије није била примена терапије која модификује имуни одговор и њен ефекат на испитиване ћелије, оне у будућности могу постати једна од мета за ефикасно терапијско деловање. Ово све захтева додатно истраживање што је доказ својеврсног доприноса науци.

## Г. ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ ИЗ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Brcerevic I, Doder R, Vojvodic D, Perisic N, Petrovic S. Myeloid-derived suppressor like cells – a potential biomarker for prognosis of colorectal carcinoma? *Vojnosanitetski pregled*. 2022. <https://doi.org/10.2298/VSP220117083B>. M23, IF 0,168.
2. Brcerevic I, Doder R, Vojvodic D, Perisic N, Petrovic S. Myeloid-derived suppressor like cells – whether their frequency changes in patients with different stages of CRC. *Vojnosanitetski pregled*. 2022. M23. IF 0,168.

## Д. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска дисертација под називом „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“ представља оригинално научно дело које је примерено за приказивање и широј научној јавности. Реализовано је поштујући све принципе методологије писања научног рада као и начела етике у научноистраживачком раду. Дисертација је написана систематично, јасно уз детаљну анализу добијених резултата примерено научног рада у категорији докторске

дисертације. Добијени резултати представљају новину на пољу уже научне области на коју се дисертација односи.

Комисија закључује да докторска дисертација др Ирине Брчеревић испуњава услове дефинисане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и промоцији доктора наука („Службени војни лист“ број 20/12; 25/13 и 12/16) који подразумевају написану докторску дисертацију и најмање један оригинални научни рад објављен у научном часопису категорије М21 или М22, или два рада из категорије М23 где збирни импакт фактор није мањи од 0,3 у којима је кандидат први аутор или други аутор уколико је ментор први аутор.



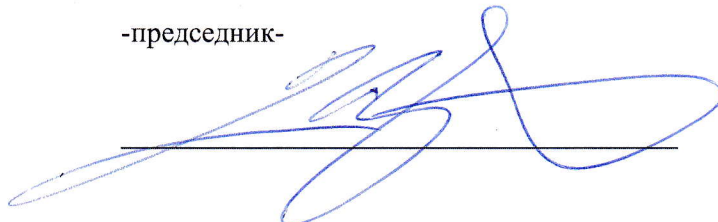
На основу горе наведеног, Комисија предлаже да се докторска дисертација др Ирине Брчеревић под називом „Значај присуства супресорских ћелија мијелоидног порекла код болесника са спорадичним колоректалним карциномом“ прихвати као завршна докторска дисертација и да се др Ирине Брчеревић одобри јавна одбрана тезе ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 04.11.2022.г.

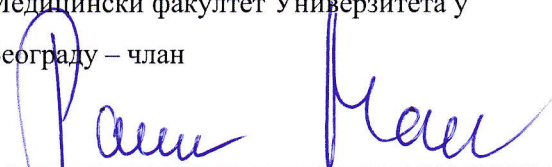
КОМИСИЈА

Проф др Данило Војводић

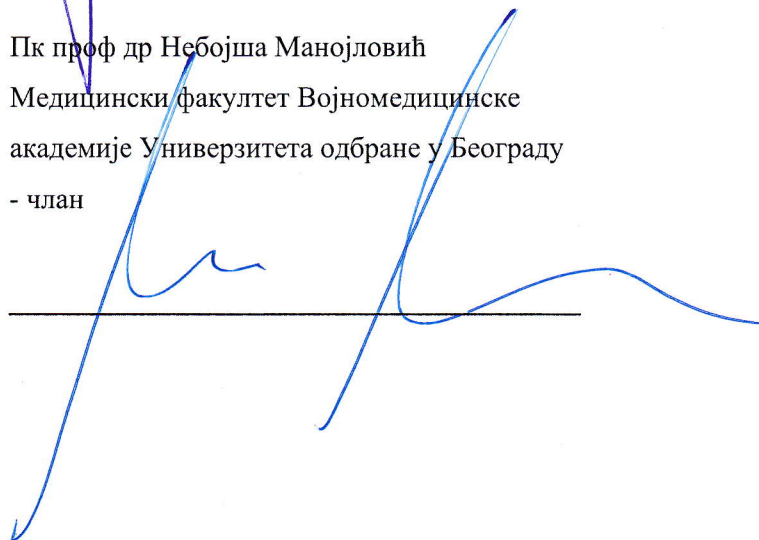
Медицински факултет Војномедицинске  
академије Универзитета одбране у Београду  
-председник-



Проф др Александра Павловић Марковић  
Медицински факултет Универзитета у  
Београду – члан



Пк проф др Небојша Манојловић  
Медицински факултет Војномедицинске  
академије Универзитета одбране у Београду  
- члан



РЕПУБЛИКА СРБИЈА  
ОДБРАНА  
ОДБРАНА  
УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ  
Медицински факултет ВМА  
— Бр. 4939-1  
04.11.2022. ГОД  
БЕОГРАД