

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-2879/3-2 од 25.03.2015. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Сотировић, под називом:

„КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ЦИТОКИНА У СЕРУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПЛАНОЦЕЛУЛАРНИМ КАРЦИНОМОМ ЛАРИНКСА”

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;
3. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

2. Извештај комисије о подобности теме

Кандидат др Јелена Сотировић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Јелена Сотировић је рођена 31.01.1974. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2000. године, са просечном оценом 9,63. Специјалистички испит из оториноларингологије положила је у Војномедицинској академији са одличном оценом, 2005. године. У периоду јул 2005. - септембар 2006. била је запослена у Дому здравља Звездара у Београду као оториноларинголог. Од октобра 2006. стално је запослена у Клиници за оториноларингологију ВМА у Београду.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012. године из уже области онкологије.

Након двомесечног боравка 2012. године у Универзитетској Клиници за оториноларингологију и цервикофацијалну хирургију у Љубљани и стручне едукације из области фонијатрије започела рад фонијатријске амбуланте у Клиници за ОРЛ ВМА.

Ужи предмет интересовања је ларингологија и фонијатрија.

Похађала је семинар функционалне ендоскопске хирургије параназалних синуса, 2006.г. у Грацу, Аустрија и усавршавала се на Универзитетској болници за ОРЛ, у Лондону, Велика Британија, 2007., Универзитетској клиници за ОРЛ, у Берну, Швајцарска, 2009. и Клиници за оториноларингологију и цервикофацијалну хирургију, у Љубљани, Словенија, 2012.

Сарадник је на НИ пројекту Института за медицинска истраживања ВМА 06/10/A1 „Прогностички и предиктивни значај генетских и епигенетских промена у солидним туморима“. Члан је Европског ларинголошког друштва и ОРЛ секције Српског лекарског друштва.

Више година је учествовала у организација курсева функционалне ендоскопске хирургије синуса и ултразвучне дијагностике обољења врата у Војномедицинској академији. Учествовала је као предавач на Курсу ултразвучне дијагностике обољења врата у организацији Клинике за уво, нос и грло у Новом Саду, као и на већем броју научних и стручних скупова у земљи и иностранству.

До сада је објавила укупно 7 радова *in extenso* у иностраним и домаћим часописима (при чему је у једном раду први аутор, а у 6 радова је коаутор), од којих 5 са *SCI (Thomson Reuters)* листе.

Рад са *SCI* листе у којем је кандидат први аутор:

Jelena Sotirović, Biserka Vukomanović-Đurđević, Nenad Baletić, Ljubomir Pavićević, Dušan Bijelić i Aleksandar Perić. Recurrent lipomatous tumor of hypopharynx: case report and literature review. *Acta Clin Croat* 2014; 53(3): 365-8. (**M23 – 3 бода**)

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса“.

Предмет: Предмет овог истраживања би био поређење серумских концентрација *Th1*, *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина код здравих испитаника подељених у групу пушача и групу непушача и пацијената са ПЦКЛ подељених према стадијуму болести. Нови резултати о потенцијалним серумским показатељима карактеристичним за поједине стадијуме ПЦКЛ могли би бити од користи у раној дијагнози, прецизнијем стадирању болести и адекватном лечењу оболелих од ПЦКЛ што би омогућило бољу прогнозу и адекватно праћење болесника након спроведеног лечења.

Хипотезе: Неке од главних хипотеза су: да су серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN- γ*) снижене, а вредности *Th2* (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*) и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1 β* и *TNF- α*) повећане у болесника са ПЦКЛ у односу на здраве испитанике, те да су концентрације *Th1* цитокина статистички значајно ниже у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме ПЦКЛ, док су концентрације *Th2* и проинфламаторних цитокина статистички значајно више у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме болести.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Jelena Sotirović, Biserka Vukomanović-Đurđević, Nenad Baletić, Ljubomir Pavićević, Dušan Bijelić i Aleksandar Perić. Recurrent lipomatous tumor of hypopharynx: case report and literature review. Acta Clin Croat 2014; 53(3): 365-8. (M23 – 3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Планоцелуларни карцином ларинкса (ПЦКЛ) представља један од најчешћих малигних тумора главе и врата, чија прогноза директно зависи од стадијума болести. Најзначајнији предиспоирајући фактори за настанак овог карцинома представљају дуван и алкохол.

Бројна истраживања указују да важну улогу у настанку и ширењу малигних тумора има поремећај регулаторних и ефекторних механизма имунског одговора. Th ћелије

представљају ефекторне *CD4+* ћелије имунског одговора које продукују цитокине. Цитокини су протеини мале молекулске масе помоћу којих ћелије имунског система комуницирају међусобно, као и са другим ћелијама у организму. Основне функционалне класе *Th* ћелија су *Th1* и *Th2* ћелије, а током последњих неколико година откривене су класе *Th17*, регулаторне и фоликуларне *Th* ћелије. Новије студије показују да интерлеукин (*IL*) -17 има важну улогу у формирању тумора, ангиогенези и метастазирању тумора. *IL-22* такође је продукт *Th 17* ћелија и доводи се у везу са настанком карцинома плућа, јетре, колона, тиреоидне жлезде, коже.

У експерименталним и клиничким студијама показано је да различити цитокини доводе до прогресије или инхибиције малигних тумора. У њих спадају фактор некрозе тумора-алфа (*tumor necrosis factor-alpha - TNF- α*), *IL- 6*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-17*, *IL-23*. С обзиром да цитокини представљају продукте туморских ћелија, имунских ћелија домаћина, као и стромалних ћелија, њихова серумска концентрација представља одраз имунолошког статуса пацијента. Ранија истраживања показала су да код развоја малигних тумора долази до смањења продукције медијатора *Th1*, а повећања продукције медијатора *Th2* имунског одговора. Међутим, резултати студија које се баве испитивањима профила медијатора имунског одговора нису конзистентни.

Поредећи имунолошки одговор код болесника са карциномима главе и врата, алергичних и здравих испитаника, Милруд и сар. су показали повећање продукције *IL-6* код пацијената са планоцелуларним карциномом главе и врата у односу на здраве испитанике. Повећање концентрације *IL-6* показала је и студија у *in vitro* условима код ћелијских линија карцинома главе и врата, при чему је концентрација била пропорционално виша код одмаклих стадијума болести. У истој студији, продукција *TNF- α* била је присутна само у ћелијским линијама четвртог стадијума болести, сугеришући да би детекција *TNF- α* могла бити показатељ одмакле болести. Каскас и сар. нашли су снижене серумске концентрације *IFN- γ* и *IL-13* код пацијената са планоцелуларним карциномом главе и врата.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Цитокини чије су вредности значајно више у одмаклим стадијумима ПЦКЛ могли би да представљају прогностички фактор болести, да омогуће тачније стадирање болести, те издавање групе пацијената који морају да буду праћени у краћим временским интервалима. Резултати које добијемо овим истраживањем би, такође, могли постати предметом даљих испитивања у правцу антитуморске терапије планоцелуларног карцинома ларинкса адекватним деловањем на ћелије које продукују цитокине.

Циљеви и хипотезе студије

Циљеви студије су:

1. Испитати вредности *IL-1 β*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN-γ* и *TNF-α* у серијским узорцима серума болесника са ПЦКЛ подељених према стадијуму тумора (*T1/T2* и *T3/T4*) и присуству регионалних и удаљених метастаза пре започињања онколошке терапије.
2. Испитати вредности *IL-1 β*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN-γ* и *TNF-α* у узорцима серума здравих испитаника, који су подељени у групу пушача и непушача.
3. Упоредити концентрације испитиваних цитокина у серуму код болесника са ПЦКЛ клиничког стадијума *T1/T2/T3/T4*, здравих пушача и здравих непушача.
4. Утврдити значајност корелације серумских концентрација испитиваних цитокина са клиничко-патолошким параметрима ПЦКЛ (субрегион ларинкса, стадијум болести према *TNM* класификацији, хистолошки градус, кератинизација тумора)
5. Утврдити значајност корелације серумских концентрација испитиваних цитокина и употребе алкохола и дувана.

Из поменутих циљева изведене су следеће хипотезе:

1. Серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN-γ*) су снижене, а вредности *Th2* (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*) и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1β* и *TNF-α*) повећане су у болесника са ПЦКЛ у односу на здраве испитанике.
2. Концентрације *Th1* цитокина су статистички значајно ниже у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме ПЦКЛ.
3. Концентрације *Th2* и проинфламаторних цитокина су статистички значајно више у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме болести.
4. Серумске вредности *IL-17* и *IL-22* су значајно више у испитаника са ПЦКЛ у односу на здраве испитанике, при чему се концентрације повећавају у складу са напредовањем клиничког стадијума болести.
5. Концентрације *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина у серуму су значајно више у групи здравих активних пушача у односу на непушаче.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Највећи број досадашњих истраживања у овој области се односио на планоцелуларни карцином главе и врата, који представља хетерогену групу болести са различитим терапијским приступом и прогнозом, док се један мањи број истраживања односио на планоцелуларним карциномом ларинкса као засебан ентитет.

Тако су Блеоту и сар. нашли повећане концентрације серумских *Th2* цитокина (*IL-6*, *IL-10*) уз смањење *Th1* цитокина (*IL-2*, *IFN-γ*) код одмаклих (*T4*) стадијума ларингофарингеалног карцинома, показујући постојање промене имунолошког *Th1* одговора у *Th2* код ове малигне болести. Смањење *IL-2* у *T4* стадијуму болести може бити показатељ туморске прогресије, док позитивна корелација у концентрацијама *IL-2* и *IL-12* у *T1* и *T2* стадијумима показује да се промена имунолошког одговора дешава касније, што може бити од користи у раној процени туморске прогресије, адекватном лечењу и бољој прогнози. Такође, ова студија показује повећање концентрација *IL-10* (*Th2* одговор), а смањење *IFN-γ* (*Th1* одговор) код болесника са локорегионалним метастазама, пружајући доказ о некомпетентном имунском одговору који условљава напредовање болести, те би се смањена концентрација *IFN-γ* могла користити као лош прогностички фактор. Гунајдин и сар. нашли су статистички значајно више концентрације *IL-10* код узнапредовалих стадијума планоцелуларног карцинома ларинкса, док та разлика за *IL-12* није имала статистичку значајност. Менг и сар. су имунохистохемијским испитивањима открили повећану генску експресију за продукцију *IL-17* код ПЦКЈ. Међутим, детаљним прегледом литературе није нађена студија у којој су серумске концентрације овог медијатора, као ни серумске концентрације *IL-22* корелиране са клиничким стадијумом оболелих од ПЦКЈ.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Проспективна клиничка опсервациона студија пресека.

Популација која се истражује

У студију ће бити укључено укупно 76 испитаника, од тога 19 пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса стадијума болести *T1/T2*, 19 пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса стадијума болести *T3/T4*, 19 испитаника клинички здравих пушача и 19 испитаника клинички здравих непушача. Студија ће бити спроведена у Клиници за оториноларингологију и Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије, а након одобрења Етичког одбора ВМА.

Узорковање

Критеријум за укључење у студију биће дијагностикован планоцелуларни карцином ларинкса код пацијената пре започињања онколошког лечења и клинички здрави добровољци.

Критеријум за искључивање из студије представљаће рецидив карцинома ларинкса, симптоми и знаци акутне инфекције, аутоимуне болести, постојање друге малигне болести, претходна радиотерапија или хемиотерапија, узимање кортикостероидне или имunosупресивне терапије, трансфузија у претходних 8 недеља.

Прву групу пацијената са ПЦКЛ представљаће пацијенти *T1/T2* стадијума болести према *TNM* класификацији, док ће другу групу пацијената представљати пацијенти *T3/T4* стадијума планоцелуларног карцинома ларинкса. Трећу групу испитаника представљаће клинички здрави испитаници који су активни пушачи, а четврту групу представљаће клинички здрави испитаници који су непушачи.

Групу клинички здравих пушача представљаће испитаници који у последњих 5 година пуше бар 20 цигарета или цигара на дан. Код ове групе испитаника биће обављен фиброоптички преглед носа, фаринкса и ларинкса и рендгенски снимак плућа у циљу искључења тумора респираторних путева.

Групу клинички здравих непушача представљаће испитаници који у последњих 5 година не користе цигарете или дуван, а код који ће фиброоптичким прегледом носа, фаринкса и ларинкса и рендгенским снимком плућа бити искључено постојање тумора респираторних путева.

Сви испитаници укључени у студију потписаће Образац информисаног пристанка, одобрен од стране Етичког комитета Војномедицинске академије у коме ће детаљно бити објашњена врста процедуре.

Сви испитаници укључени у студију биће интервјуисани о својим навикама и здравственом стању (пушење дувана, узимање алкохола, друге болести, узимање лекова и др.).

Патохистолошка дијагноза планоцелуларног карцинома ларинкса ће се постављати тако, што ће препарати дела или целог ларинкса са одстрањеним тумором, 24 сата бити фиксирани у 4% пуферованом раствору формалина. Потом ће бити испирани водом и дехидрирани у алкохолима растуће концентрације (70% до апсолутног), а затим липофилизовани у ксилолу и калупљени у парафин. Парафински блокови се секу микротомом на дебљину узорака 3-5 μ m и потом ће бити бојени хематокилин-еозином техником (*Hematoxylin & Eosin*) и анализирани на светлосном микроскопу према критеријумима Светске здравствене организације. Анализа ће подразумевати одређивање врсте и величине малигног тумора, хистолошког градуса (*HG*), кератинизације тумора, ширења тумора ван ларинкса, захваћености лимфних чворова у складу са тумор- нодус- метастаза (*TNM*) класификацијом болести.

Стадирање болести биће урађено на основу ларингомикроскопског прегледа са биопсијом у општој ендотрахеалној анестезији, ултразвучног прегледа врата, мултислајсне компјутеризоване томографије (МСКТ) врата и ларинкса, рендгенског снимка плућа, ултразвучног прегледа абдомена и патохистолошког налаза одстрањеног дела или целог ларинкса са тумором. Стадијум болести према *TNM* класификацији биће

одређен према најдетаљнијој информацији добијеној у току дијагностике или хируршког лечења пацијената - *c* (клинички), *p* (патолошки) *TNM*.

Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле: дијагноза планоцелуларног карцинома ларинкса, стадијум болести према *TNM* класификацији, пушење дувана, злоупотреба алкохола.

Зависне варијабле: серумске концентрације цитокина *IL-1 β*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN-γ* и *TNF-α*

Узимање узорка крви: Испитаницима који су укључени у студију биће узет узорак од 5 ml периферне венске крви из вене надлактине јаме. Епрувете ће бити обележене редним бројевима према редоследу узимања узорка. Један сат након узимања, узорак крви биће центрифугован у циљу одвајања серума од ћелијских елемената, а затим ће серум бити одвојен и замрзнут на температури од -80°C до завршетка прикупљања свих узорака.

Одређивање серумских концентрација цитокина: Серумске концентрације цитокина *IL-1 β*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN-γ* и *TNF-α* биће одређиване у сваком од узорака методом проточне цитофлуориметрије, коришћењем комерцијалног *flow* цитометријског кита (*Flow Cytomix*, *Bender MedSystems*, *USA*) на апарату проточном цитофлуориметру (*Beckman Coulter XL-MCL*, *USA*), који ће бити повезан са *BMS Flow Cytomix Pro 2.2 Software*-ом. Концентрација цитокина биће изражена у pg/mL.

Снага студије и величина узорка

Резултати претходне студије коју су реализовали Каскас и сар. указују да вредности *Th1* ситокина *IFN-γ* у серуму пацијената са планоцелуларним карциномом главе и врата показују највећу разлику од свих испитиваних медијатора у односу на његове концентрације у серуму клинички здравих (6,08 pg/ml у односу на 26,20 pg/ml). Уз критеријуме да је очекивана снага ефекта 0,4 (око 40% разлике између испитиваних група), да је неопходна снага студије најмање 80%, а вероватноћа грешке првог типа 0,05 ($\alpha = 0,05$), применом анализе варијансе је утврђено да је укупан број испитаника 76, што значи да у свакој од испитиваних група треба да буде минимално по 19 испитаника

Статистичка обрада података

Поређења међу различитим групама биће вршена применом непараметарског *ANOVA* (*analysis of variance*) теста. Разлике ће бити сматране статистички значајним уколико је *p* мањи или једнак 0,05. За процену статистичке повезаности међу различитим параметрима користићемо *Pearson*-ов тест корелације. Резултати ће бити представљени

као средња вредност \pm стандардна девијација. Сви статистички прорачуни биће урађени коришћењем *SPSS software-a (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA)*.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN- γ*) бити снижене, а вредности *Th2* (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*), *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1 β* и *TNF- α*) повећане у болесника са ПЦКЛ у односу на здраве испитанике. такође се очекује да ће вредности *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина бити више у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме планоцелуларног карцинома ларинкса, као и код болесника са позитивним нодалним статусом према *TNM* класификацији, као и то да ће вредности *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина бити више код клинички здравих пушача у односу на непушаче.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Ранија истраживања су показала да код развоја малигнух тумора долази до смањења продукције медијатора *Th1*, а повећања продукције медијатора *Th2* имунског одговора, али резултати студија који се односе на планоцелуларни карцином главе и врата нису конзистентни. Такође, највећи број студија се односио на планоцелуларни карцином главе и врата генерално, који представља хетерогену групу болести са различитим терапијским приступом и прогнозом, док се само један мањи број истраживања бавио планоцелуларним карциномом ларинкса као засебним ентитетом.

Циљ овог истраживања би био поређење серумских концентрација *Th1*, *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина код здравих испитаника и пацијената са ПЦКЛ подељених према стадијуму болести.

У студију ће бити укључено укупно 76 испитаника, од тога 19 пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса стадијума болести *T1/T2*, 19 пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса стадијума болести *T3/T4*, 19 испитаника клинички здравих пушача и 19 испитаника клинички здравих непушача. Методом проточне цитофлуориметрије биће измерене вредности *IL-1 β* , *IL-2*, *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-9*, *IL-10*, *IL-12*, *IL-13*, *IL-17*, *IL-22*, *IFN- γ* и *TNF- α* у серуму свих испитаника. Вредности цитокина биће корелисане са стадијумом болести и коришћењем дувана и алкохола.

Очекује се да ће серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN- γ*) бити снижене, а вредности *Th2* (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*), *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1 β* и *TNF- α*) повећане у болесника са ПЦКЛ у односу на здраве

испитанике. Да ће вредности *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина бити више у одмаклим (*T3/T4*) у односу на почетне (*T1/T2*) стадијуме планоцелуларног карцинома ларинкса, као и код болесника са позитивним нодалним статусом према *TNM* класификацији, као и да ће вредности *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина бити више код клинички здравих пушача у односу на непушаче.

Очекивани закључак би био да су серумске вредности *Th1* цитокина (*IL-2*, *IL-12* и *IFN-γ*) снижене, а вредности *Th2* (*IL-4*, *IL-5*, *IL-9*, *IL-10* и *IL-13*), *IL-17* и *IL-22* и проинфламаторних цитокина (*IL-6*, *IL-1β* и *TNF-α*) повећане у болесника са ПЦКЛ у односу на здраве испитанике пропорционално стадијуму болести.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Александар Перић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Оторинларингологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан;
3. Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан.

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Јелене Сотировић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ поређење серумских концентрација *Th1*, *Th2*, *IL-17*, *IL-22* и проинфламаторних цитокина код здравих испитаника и пацијената са ПЦКЛ подељених према стадијуму болести.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Јелене Сотировић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалним серумским показатељима карактеристичним за поједине стадијуме ПЦКЛ могли бити од користи у раној дијагнози, прецизнијем стадирању болести и адекватном лечењу оболелих од ПЦКЛ, што би омогућило бољу прогнозу и адекватно праћење болесника након спроведеног лечења.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Јелене Сотировић под називом: „**Концентрације цитокина у серуму код пацијената са планоцелуларним карциномом ларинкса**“ и одобри њену израду.

Проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник

Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

Доц. др Иван Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан

У Крагујевцу, 08.05.2015.