

1. Одлука Наставно- научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-543/3-2 од 27.01.2016. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милоша Милосављевића, под називом:

„УТИЦАЈ СИГНАЛНОГ ПУТА IL-33/ST2 НА РАЗВОЈ НЕКРОЗЕ КОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ”

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

1. **Проф. др Миодраг Ј. Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник.
2. **Доц. др Гордана Радосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.
3. **Проф. др Славица Кнежевић Ушај**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Милош Милосављевић, 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

Лични подаци

Милош (Зоран) Милосављевић је рођен у Крагујевцу 14.04.1977. године. Дипломирао је 2005. године на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу чиме је стекао звање доктора медицине. Академске докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2005/2006. године, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија а усмени докторски испит је положио у мају 2008. године. У периоду од маја 2007. до октобра 2010. године ангажован је као инструктор практичне наставе на предметима Патолошка анатомија и Статистика у фармацији, Медицинског факултета у Крагујевцу. Од децембра 2009. године запослен је у Служби за патолошкуанатомску дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу. Специјалистичке студије из области Патолошке анатомије започео је 2012. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

Говори енглески, служи се немачким језиком и познаје рад на рачунару.

Кандидат, др мед. Милош Милосављевић се активно бави научно-истраживачким радом у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Поред тога, учесник је Јуниор-пројекта Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу под називом: Утицај сигналног пута IL-33/ST2 на неоангиогенезу у карциному дојке (ЈП04-13)

Кандидат је публиковао више радова од којих је за услов релевантан:

1. **Milosavljevic M**, Mitrovic S, Vujadinovic M, Acimovic Lj, Mrvic S, Milisavljevic S. Giant dumbbell tumor of the posterior mediastinum. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(11): 909-913. **M23**

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај сигналног пута IL-33/ST2 на развој некрозе код карцинома дојке“.

Предмет: Предмет истраживања је анализа могуће повезаности између сигналног пута IL-33/ST2 са неоангиогенезом као и настанком туморске некрозе код жена оболелих од карцинома дојке, као и његова могућа веза са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора. Нови резултати о потенцијалној вези овог сигналног пута са експресијом испитиваних белега и стандардних патоморфолошких параметара могли би бити од користи у бољем разумевању молекуларних карактеристика и степена агресивности карцинома дојке. Све то би се искористило за добијање смерница ка модификацији и индивидуализацији постојеће терапије, а све са крајњим циљем побољшања прогнозе карцинома.

Хипотезе: IL33/ST2 осовина превенира туморску некрозу и стимулише факторе ангиогенезе; делеција ST2 гена смањује експресију IL-33 у туморским ћелијама; експресија IL-33 и ST2 у туморским ћелијама је у негативној корелацији са експресијом истих белега у ћелијама туморске строме.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

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

Milosavljević M, Mitrović S, Vujadinović M, Aćimović Lj, Mrvić S, Milisavljević S. Giant dumbbell tumor of the posterior mediastinum. Vojnosanit Pregl. 2009; 66(11): 909-913. (M23-3 бода).

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином дојке је по учесталости на другом месту од свих малигних обољења и најчешћи карцином код жена. У свету се годишње региструје око 1.670.000 нових случајева што представља око 25% свих малигнома. Иако је мултидисциплинарни приступ у лечењу повећао укупно преживљавање и квалитет живота особа са карциномом дојке, идентификација нових прогностичких белега, терапијских мета и модалитета лечења је неопходна. Некроза је саставни део биологије карцинома и врста ћелијске смрти, која укључује велику популацију ћелија насупрот апоптозе која захвата само појединачне ћелије. Хронична исхемија, настала услед васкуларне опструкције може бити узрок некрозе. Ранија истраживања су дефинисала присуство некрозе као параметар лоше прогнозе. Некроза се развија у туморима високе пролиферативне активности као последица инфламације. Најновији подаци указују да некроза настала током лечења може имати сасвим другачији значај. У овим студијама некроза је описана као исход доброг терапијског одговора и као важан модулатор имунског одговора.

Некротичне ћелије ослобађају велики број имунорегулаторних цитокина, укључујући и интерлеукин-33 (IL-33). IL-33, члан породице цитокина IL-1, ослобађају како стромалне и паренхимске тако и ћелије имунског система попут лимфоцита и мијелоидних ћелија. Овај цитокин игра двоструку улогу понашајући се као нуклеарни фактор и као класични цитокин. Описана је улога IL-33 као „алармина“ који се ослобађа из оштећених или некрозом захваћених ћелија, а чија је улога у „упозоравању“ ћелија имунског система о догађајима као што су траума или инфекција. IL-33 је ендогени лиганд за хетеродимерски рецепторски комплекс који се састоји од ST2/T1 и помоћног протеина IL-1R (IL-1RAcP). Везивањем за овај рецепторски комплекс, IL-33 индукује активацију нуклеарног фактора капа В (енгл. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) и протеинске киназе активираних митогеном (енгл. Mitogen-activated protein kinases, MAPK).

IL-33 игра значајну улогу у многим аутоимунским болестима и у зависности од ћелијског и цитокинског оквира у коме делује, може имати двојаку, проинфламаторну или протективну улогу. Протективна улога IL-33 је доказана у гојазности, атеросклерози и експерименталном фулминантном хепатитису док је проинфламаторни ефекат показан у астми и артритису индукованом антигеном. Улога IL-33 у малигним болестима је још увек предмет проучавања.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Главни циљ

Основни циљ планираног истраживања је испитивање улоге осовине IL-33/ST2 у настајању туморске некрозе и неоангиогенезе.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Квантификација и испитивање разлике у процентуалној заступљености некрозе у индукованом 4T1 карциному дојке у групама ST2^{-/-} и WT мишева;
2. Испитивање утицаја IL33/ST2 осовине на експресију VEGF у мишијем моделу карцинома дојке;
3. Анализа динамике експресије туморског IL-33 током раста тумора;
4. Квантификација експресије IL-33 и ST2 у туморским ћелијама и испитивање њихове повезаности са туморском некрозом;

5. Одређивање експресије VEGF и микроваскуларне густине (MVD) помоћу експресије ендоглина (CD105) и испитивање повезаности са некрозом као и експресијом IL-33 и ST2 у туморским ћелијама;
6. Тестирање повезаности некрозе и експресије IL-33 и ST2 са стандардним патохистолошким параметрима (величина тумора, хистолошки градус, инвазија лимфних и крвних судова, нодални статус, мононуклеарна инфилтрација).

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Досадашње студије су показале да је сигнални пут IL-33/ST2 повезан са растом тумора и настанком метастаза. Супротно, у мишијем моделу меланома индукованог ћелијском линијом B16 и метастатског Луисовог карцинома плућа, IL-33 успорава настајање метастаза. Истраживања на хуманим карциномима су показала да је експресија IL-33 битан фактор за разликовање здравог од малигног ткива, као и да је експресија овог белега мања у туморима високог градуса. Код пацијената са карциномом желуца, повишен ниво IL-33 указује на прогресију болести услед појачаног Th2 имунског одговора и настанка микросредине која погодује туморском расту и метастазирању. Серумски IL-33 је дијагностички и прогностички белег у неситноћелијском карциному плућа и не зависи од примењених модалитета лечења. У карциному дојке, IL-33 има важну улогу у прогресији болести и може бити користан дијагностички белег за процену исхода болести и настанка метастаза. Други аутори су показали да је концентрација солубилног ST2 у серуму повезана са лошом прогнозом у карциному дојке и хепатоцелуларном карциному. Такође, друга истраживања су показала да IL-33 могу да ослобађају и живе ћелије. Описана је хепатопротективна улога IL-33 у исхемијским и акутним оштећењима јетре. Не постоје подаци о улози осовине IL-33/ST2 у туморској некрози.

2.7. Методе истраживања

ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање на анималном моделу карцинома дојке је експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo*.

Изучавања фундаменталних патогенетских механизма болести коришћењем патохистолошког материјала узетог од пацијената је студија пресека.

ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

А. Испитивања на WT и ST2^{-/-} мишевима

Као експерименталне животиње користиће се мишеви чистог соја BALB/c (*wild type*, WT) ST2^{+/+} и *knock-out* или ST2^{-/-} мишеви на BALB/c подлози, добијени циљаном делецијом гена за ST2 (19).

Индуковање тумора

Тумори ће се индуковати апликацијом ћелијске линије 4T1 BALB/c мишијег карцинома дојке. Малигне ћелије 4T1 (5x10⁴) ће се ресуспендовати у 50µl PBS-а и инокулисати директним убризгавањем у масно јастуче 4. млечне жлезде мишице.

Жртвовање, одвајање ткивног материјала и верификација индукованог тумора.

Мишице ће се жртвовати цервикалном дислокацијом, након чега ће се изоловати туморско ткиво. Присуство тумора верификоваће се микроскопирањем препарата добијених сечењем узорака ткива, укалупљених у парафин, а затим бојених стандардним Н&Е бојењем.

Одређивање величине примарног тумора

Раст палпабилног примарног тумора ће се пратити свакодневно уз истовремено морфометријско одређивање његове величине. Запремина тумора ће се израчунавати према формули (8):

$$V(\text{mm}^3) = \frac{L (\text{највећи пречник}) \times W^2 (\text{најмањи пречник})}{2}$$

Квантификација некрозе

Ткивни пресеци индукованих тумора дојке бојених Н&Е биће фотографисани појединачним фотографијама у маниру „црва“ применом микроскопског увећања 200x. На основу начињених фотографија, применом софтверског пакета Adobe Photoshop CS6, за сваки тумор посебно генерисаће се мозаик. Фотографије добијене на овај начин представљаће целокупни пресек туморског ткива који ће бити анализирани применом софтвера Image Pro Plus v.6.0.0.206. У првом кораку одредиће се регија од интереса (ROI), тј. туморско ткиво у односу на позадину. Некроза ће бити квантификована одабиром нијанси боја које одговарају ткиву захваћеном некрозом. Приказани резултат представљаће проценат ткива захваћеног некрозом у односу на површину туморског ткива.

Б. Испитивања на материјалу узетом од пацијената

У студију ће бити укључени ткивни узорци пацијенткиња са инвазивним дукталним карциномом дојке које су оперативно лечене (тумеректомија/мастектомија) у Клиници за хирургију Клиничког центра Крагујевац, а којима је дијагноза верификована у Центру за патоанатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац. Патохистолошка дијагноза уз одређивање стандардних параметара (величина тумора, нодални статус, хистолошк тип, хистолошки градус, инвазија лимфних и крвних судова, митотски индекс, моноклеарна стромална реакција, некроза) биће утврђени на Н&Е препаратима. Класификација тумора ће бити учињена према критеријумима UICC (енгл. The Union for International Cancer Control)-TNM, а градирање према класификацији WHO (енгл. World Health Organization). У студију ће бити укључене пацијенткиње са карциномима дојке, који су на основу величине класификован у T2 и T3 стадијум. Сви карциноми дојке ће бити подељени на две групе: са детектованом и без детектоване некрозе у туморском ткиву.

Имунохистохемијска бојења

За имунохистохемијско одређивање нивоа експресије испитиваних белега (IL-33, ST2, VEGF, CD105) у ткивном материјалу користиће се фиксирани узорци ткива укалупљени у парафин. Исеци ткива ће се бојити применом моно- и/или поликлонских антитела, према препорученим протоколима. Експресија белега ће се анализирати кроз проценат ћелија које експримирају одређени белег, интензитета експресије, али и на основу скорa и критеријума дефинисаних у сличним студијама, специфичних за сваки белег.

Имунохистохемијски метод укључиће и анализу експресије Er, Pr, c-erbB-2 и p53. Експресија Er, Pr и p53 биће квантификована методом Allred score-а тј. сабирањем параметара који означавају процентуалну заступљеност (од 0 до 5) и интензитет експресије у малигним ћелијама (од 1 до 3) (20). Збир ових параметара представљаће вредност укупног скорa (од 0 до 8), при чему ће вредности ≥ 3 бити сматране позитивним. Експресија c-erbB-2 ће бити оцењивана на основу континуиране мембранске позитивности и интензитета бојења за граничну вредност од 10% туморских ћелија. На основу експресије c-erbB-2 пацијенткиње ће бити класификоване у групу негативних (0 и 1+) и позитивних (3+). Тумори са интермедијарним (2+) резултатом након ретестирања неће бити укључени у испитивање.

Сва имунохистохемијска бојења биће изведена уз контролу квалитета и специфичности бојења, применом позитивних и негативних контрола према пропозицијама UK NEQAS (енгл. UK National Ext Quality Assessment for Immunocytochemistry).

Одређивање микроваскуларне густине - MVD

Микроваскуларна густина (енгл. *microvascular density*- MVD) процењиваће се имунохистохемијском методом, применом анти-CD105 антитела, употребом светлосног микроскопа Carl Zeiss Axioskop 40. Појединачне ендотелне ћелије или кластери позитивни на CD105 детектоваће се као крвни судови. Присуство крвних ћелија или фибрина без детектованих ендотелних ћелија неће се анализирати као микроваскуларни елементи као ни крвни судови са мишићним зидом. Све плочице ће се првобитно анализирати на микроскопским увеличањима 40x и 100x. На овај начин ће се одредити три „жаришта“ (eng. „hot spots“) тј. поља са највећом микроваскуларном концентрацијом, а затим ће се ова поља фотографисати на 200x увеличању применом дигиталне камере Carl Zeiss AxioCam ICc1. Независно, два истраживача ће применом Carl Zeiss AxioVision v.4.x софтвера спровести анализу генерисаних фотографија и утврдити број микроваскуларних структура у претходно одабрана три „жаришта“. MVD

(миковаскуларне структуре/HPF) ће се израчунати према критеријумима које су поставили Weidner и сарадници (21) тј. као средња вредност појединачних MVD у три одабрана микроскопска фокуса.

УЗОРКОВАЊЕ

Искључујући критеријуми за одабир испитаница су старост изнад 65 година, жене којима је дијагностикована или су раније лечене од малигне болести, други хистолшки типови карцинома дојке, пацијенткиње са интермедијарним с-erbB-2 потврђеним након ретестирања имунохистохемијском методом.

ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Независне варијабле:

За испитивање на експерименталним животињама:

- **примарна независна узрочна варијабла:** присуство ST2, које је код knock-out мишева на BALB/c подлози, добијено циљаном делецијом гена за ST2

За испитивање на хуманом материјалу:

- **примарна независна узрочна варијабла:** некроза у ткиву карцинома дојке која је детектована микроскопском анализом на пресецима туморског ткива бојеног H&E методом

Зависне варијабле:

За испитивање на експерименталним животињама:

- **примарне зависне исходишне варијабле:** некроза у ткиву карцинома дојке која се детектује микроскопском анализом на пресецима туморског ткива и квантификује применом софтвера Image Pro Plus v.6.0.0.206 као и семиквантитативна имунохистохемијска експресија IL-33
- **секундарне зависне исходишне варијабле:** семиквантитативна имунохистохемијска експресија VEGF

За испитивање на хуманом материјалу:

- **примарне зависне исходишне варијабле:** семиквантитативна имунохистохемијска експресија IL-33 и ST2 у туморским и стромалним ћелијама карцинома дојке.
- **секундарне зависне исходишне варијабле:** прогностички индекси, имунохистохемијска експресија VEGF-а, MVD и p53 и дужина укупног преживљавања у месецима.

Збуњујуће варијабле:

За испитивање на експерименталним животињама није могуће дефинисати збуњујуће варијабле.

За испитивање на хуманом материјалу:

- старост болесница
- хистоморфолошке карактеристике ткивних узорака и клиничке карактеристике болесница са карциномом дојке

СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Снага студије за истраживање на мишевима је израчунавана на основу студије Јовановића и сарадника (24) где је као примарна зависна исходишна варијабла узета експресија CD31, а као примарни независни узрочни фактор – апликација рекомбинатног IL-33. Експресија CD31 је приказана као број ендотелних ћелија у примарном тумору (нумеричка континуирана варијабла) тако да је претпостављена статистички значајна корелација ова два параметра слабе до умерене јачине, ради добијања што већег узорка. Средња вредност броја ендотелних ћелија позитивних на CD31 у групи која је третирана рекомбинантним IL-33 била је $30,80 \pm 30\%$, а код групе која није третирана IL-33 $10,57 \pm 30\%$. За израчунавање величине узорка користили смо двострани независни t тест, жељену снагу студије $1-\beta=0,99$ (99%), вероватноћу грешке I типа (α) 0,05 и претпоставку да ће обе групе садржати подједнак број експерименталних животиња. На основу задатих параметара израчунали смо да је неопходно да укупан узорак садржи 14 експерименталних животиња, односно по 7 у свакој групи ($n_1 = n_2 = 6,0491 \approx 7$).

Прорачун величине узорка је заснован на претпоставци да постоји повезаност између некрозе и експресије IL-33 у туморском ткиву. Као примарна, зависна исходишна варијабла је узета експресија IL-33, а као примарни независни, узрочни фактор – присуство некрозе у туморском ткиву. Вредности експресије се изражавају у процентима (нумеричка континуирана варијабла) тако да је, на основу досадашњих студија, претпостављена статистички значајна корелација ова два параметра слабе до умерене јачине, ради добијања што већег узорка (што је мања корелација, потребан је већи узорак). Величина узорка ће бити израчуната на основу разлике у експресији IL-33 у туморским ћелијама у зависности од хистолошког градуса инвазивног дукталног карцинома дојке, приказаној у студији Liu и сарадника (11), где је средња вредност процентуалне експресије туморског IL-33 у групи карцинома са хистолошким градусом I и II била $87,33 \pm 18,70$, а код градуса III била је $58,64 \pm 41,96$. За израчунавање величине узорка узето је да ће се користити двострани независни t-тест, да је жељена снага студије $1-\beta=0,80$ (80%), вероватноћа грешке I типа (α) 0,027 и да обе групе имају подједнак број испитаница. Применом комерцијалног програма G*Power v.3.0.10 утврдили смо да је за за дате критеријуме неопходан узорак од 42 испитанице, односно 21 болесница по групи ($n_1 = n_2 = 20,62275 \approx 21$).

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

За статистичку обраду добијених резултата користиће се комерцијални програмски пакет SPSS (v.17.0, SRSS Inc., Chicago, IL). За анализу добијених података, користиће се: методе дескриптивне статистике, независан T тест и/или Mann Whitney, Fisher тест и Pearson и/или Spearman коефицијент корелације. Статистички метод израчунавања критичне вредности, како би се утврдио исход неког догађаја, биће одређиван ROC кривом и израчунавањем сензитивности и специфичности за сваки од испитиваних параметара. Разлике у преживљавању утврђиваћемо применом Mantel (log rank) теста а резултати ће бити приказивани Kaplan Meier кривом. Дефинитивни избор статистичких метода зависиће од природе добијених података. Праг значајности (α) за сва статистичка израчунавања биће 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу података из досадашње литературе очекује се да сигнални пут IL-33/ST2 смањује некрозу туморских ћелија и подстиче неоангиогенезу у карциному дојке. Такође, очекивано је да делеција гена за ST2 смањује експресију IL-33 у туморским ћелијама. Очекује се

да испитивање у области хумане патологије, потврди резултате добијене на анималном моделу карцинома дојке. Сходно томе, очекивано је да тумори код којих је присутна некроза у мањој мери експримирају ST2, IL-33 и VEGF.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користићи мишеве чистог соја BALB/c (*wild type*, WT) ST2^{+/+} и *knock-out* или ST2^{-/-} мишеве на BALB/c подлози, добијене циљаном делецијом гена за ST2, хистолошком анализом, квантификавањем некрозе, имунохистохемијском методом испитаће се улога сигналног пута IL-33/ST2 у настанку некрозе код карцинома дојке као и значај овог сигналног пута у неоангиогенези. Очекује се да испитивање у области хумане патологије, потврди резултате добијене на анималном моделу карцинома дојке као и да се на основу добијених резултата дефинишу групе пацијената са бољом или лошијом прогнозом. Истраживање нам може дати нове податке о значају сигналног пута IL-33/ST2 у карциному дојке као и о потенцијално новом приступу у примени циљане терапије у супримирању туморског раста и неоангиогенезе.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др **Иван Јовановић**, доцент Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Миодраг Л. Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник.
2. **Доц. др Гордана Радосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.
3. **Проф. др Славица Кнежевић Ушај**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Милоша Милосављевића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Милош Милосављевић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалном утицају сигналног пута IL-33/ST2 на неоангиогенезу и туморску некрозу код жена оболелих од карцинома дојке могли бити од користи у прецизнијем стадирању болести и адекватном лечењу оболелих од карцинома дојке, што би омогућило бољу прогнозу, хемиопрофилактику метастаза карцинома и дуже преживљавање оболелих.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Милоша Милосављевића под називом: **„Утицај сигналног пута IL-33/ST2 на развој некрозе код карцинома дојке“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Миодраг Ј. Лукић**, професор емеритус Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник.

2. **Доц. др Гордана Радосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

3. **Проф. др Славица Кнежевић Ушај**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

У Крагујевцу, 02.02.2016.