

**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

21.02.18
05 1672/2-2

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању
комисије за оцену завршене докторске дисертације**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1209/17 од 11.01.2018.године, именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже“, кандидата mr ph Јелене Пантић Бишевац у следећем саставу:

1. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, председник;
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јелене Пантић Бишевац и подноси Наставно-научном већу следећи извештај:

ИЗВЕШТАЈ

2.1 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата *mg ph* Јелене Пантић Бишевац под називом „Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже“, урађена је под менторством проф. др Мирјане Ђукић, професора Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Токсикологија, представља оригиналну студију која се бави утврђивањем значаја интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже.

Меланом настаје услед малигне трансформације меланоцита и доминантно се јавља у кожи, али се може развити и у слузници, оку и у било којем ткиву које садржи меланоците. Представља најређи облик малигнух тумора коже, али и најагресивнији јер је одговоран за 60% смртних исхода повезаних са малигнуим туморима коже.

Комплексна интеракција ћелија имунског система и туморских ћелија је регулисана бројним молекулима. Један од њих је IL-27, хетеродимерни цитокин који припада фамилији IL-6/IL-12 цитокина. IL-27 остварује антитуморски ефекат тако што повећава цитотоксичну активност NK ћелија и развој CTL лимфоцита. Осим што стимулише клонску експанзију наивних CD4⁺T лимфоцита, IL-27 заједно са IL-12 подстиче CD4⁺T лимфоците и NK ћелије да продукују IFN- γ . Са друге стране, IL-27 поседује и протуморски ефекат тако што индукује развој I типа регулаторних лимфоцита (Treg1) који секретују инхибиторни цитокин IL-10 и стимулише експресију лиганда за програмирану ћелијску смрт (PD-L1). Обзиром да су ефекти IL-27 парадоксални, још увек није расветљена његова улога у развоју меланома.

Оксидативни стрес настаје када се наруши редокс хомеостаза ћелије услед прекомерног стварања и/или неадекватног уклањања слободних радикала/реактивних врста путем заштитних механизма антиоксидативног система. Овај дисбаланс узрокује оштећења структуре биомолекула и морфологије, те и функције ћелија. Оксидативни стрес мења ћелијску интра- и интер- сигнализацију, троши њене енергетске и редукционе ресурсе, те уводи у програмирану смрт процесом апоптозе. Антиоксидативни систем кога чине ензими антиоксидативне одбране и неензимски антиоксиданси, задужен је за уклањање/неутрализацију слободних радикала. Уз то,

одговоран је за репарацију оксидативно/нитрозативно оштећених биомолекула. Овој проблематици кандидат је у својој докторској дисертацији приступио испитујући концентрације супероксидног анјона ($O_2^{\cdot-}$) и биохемијског маркера оксидативног оштећења малондиалдехида (MDA). Од ензима антиоксидативне заштите, кандидат је испитивао активност супероксид димутазе (SOD) која је задужена за аутооксидацију (димутацију) $O_2^{\cdot-}$ у H_2O_2 и молекуларни кисеоник (O_2) и каталазе (CAT), која катализује редукцију H_2O_2 до воде (H_2O).

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“ и „KoBSON“ помоћу следећих кључних речи: "*melanoma*", "*interleukin 27*" и "*oxidative stress*", нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисуја констатује да докторска дисертација кандидата Јелене Пантић Бишевац под називом „**Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Кандидат Јелена Пантић Бишевац рођена је 23.10.1984. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију. Фармацеутски факултет у Београду, смер медицинска биохемија, уписала је школске 2003/2004. године, а завршила 19.03.2009. године, са просечном оценом 9,28 (девет и 28/100), чиме је стекла стручно звање магистар фармације. Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Молекулска медицина. Од 2012. године запослена је у служби за лабораторијску дијагностику Института за медицинску биохемију ВМА. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Тема докторске дисертације кандидата под називом „**Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже**“, привађена је 07.06.2017.године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

1. Pantic Bisevac J, Stanojevic I, Mijuskovic Z, Banovic T, Djukic M, Vojvodic D. High interleukin 27 production is associated with early clinical stage and localized disease in patients with melanoma. J Med Biochem 2016; 35(4): 443-450 **M23**
2. Karlicic V, Vukovic J, Stanojević I, Sotirovic J, Peric A, Jović M, Cvijanovic V, Djukić M, Banovic T, Pantic Bisevac J, Vojvodić D. IL-27 Concentration in Systemic Circulation and Tumor Micro-Circulation Samples of Sclc and Nsclc Patients; Association with Tumor Size, Histological Type and Presence of Metastases. Austin J Clin Immunol 2016; 3(1): 1030 **M52**
3. Pantic Bisevac J, Djukic M, Stanojevic I, Stevanovic I, Mijuskovic Z, Djuric A, Gobeljic B, Banovic T, Vojvodic D. Association Between Oxidative Stress and Melanoma Progression. J Med Biochem 2018; 37(1): 12-20 **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 mr ph Јелене Пантић Бишевац написана је на 138 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 13 слика, 31 табелу и 64 графика. Поглавље литература садржи 157 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио актуелна сазнања о етиологији, патофизиологији и класификацији меланома, уз истицање значаја оксидативног стреса и интерлеукина 27 у развоју меланома.

Циљеви и хипотезе истраживања се поклапају са онима који су одобрени приликом пријаве тезе, а то су: одређивање концентрације IL-27 и вредности параметара оксидативног стреса (активност ензима супероксид дизмутазе, укупне- tSOD и MnSOD, активност САТ, концентрације $O_2^{\bullet-}$ и MDA) у серуму оболелих од меланома и здравих контролних особа; испитивање корелације вредности мерених параметара са клиничким стадијумом болести, степеном лимфоваскуларне инвазије, присуством регресије, хистолошким типом меланома, стадијумима по Clark-у и Breslow-у, патохистолошким стадијумом, присуством улцерација,

присутвом митоза, као и са обликом (типом) ћелија тумора; анализа повезаности концентрације IL-27 са вредностима параметара оксидативног стреса (tSOD, MnSOD, CAT, MDA и $O_2^{\cdot-}$) у серуму оболелих од меланома.

Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је дизајнирано као проспективна студија у којој је обухваћено 72 пацијената са дијагнозом меланома коже. Испитивани болесници су класификовани на основу више критеријума као што су: AJCC, Clarck, Breslow, хистолошки тип меланома, лимфоваскуларна инвазија, регресија, улцерација, митотски индекс, тип ћелија меланома, патохистолошки стадијум. У истраживање нису укључени болесници са: меланомом ока и слузокоже, аутоимуним болестима, другим малигним болестима, симптомима и знацима акутне инфекције, као и они који узимају имуносупресивну терапију. Кандидат је детаљно описао све технике коришћене за анализу у студији: узимање и замрзавање узорака на $-80^{\circ}C$ до тренутка одређивања концентрације IL-27 и параметара оксидативног стреса. Описане су методе (комерцијални ELISA тест за IL-27 и спектрофотометријске методе за одређивање параметара оксидативног стреса) и апарати на којима су одређивани поменути параметри. Прецизно су наведене статистичке методе коришћене за анализу резултата.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани са 31 табелом и 64 графикона. Генерално, показано је да пацијенти са меланом имају значајно повећану продукцију $O_2^{\cdot-}$ и ниво маркера оксидативног стреса тј. MDA у односу на здраве особе, као и измењен механизам антиоксидативне заштите (активност tSOD и MnSOD се не разликује између контролне групе и оболелих од меланома, док је активност CAT значајно већа код оболелих од меланома). Такође, показано је да концентрација IL-27 значајно већа у серуму здравих особа у односу на оболеле од меланома. Показано је да је интерлеукин 27 добар маркер болести, док су: $O_2^{\cdot-}$, MDA и CAT осредње добри маркери болести. Такође, показана је негативна корелација између следећих параметара: IL-27 и CAT, IL-27 и tSOD, IL-27 и MnSOD.

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања резултата чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у светлу различитих, па и конфликтних података о разликама у ефекту IL-27 и нивоима параметара оксидативног стреса.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертације под називом „Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. У серуму пацијената оболелих од меланома концентрација IL-27 је значајно нижа од контролних вредности.
2. Напредовање болести значајно је повезано са смањењем концентрације IL-27 у серуму, што указује на могућу антитуморску активност овог цитокина.
3. Серумска концентрација $O_2^{\bullet-}$ и MDA је значајно већа код оболелих од меланома у односу на контролну групу, што указује на присуство оксидативног стреса код пацијената оболелих од меланома.
4. Не постоји статистички значајна разлика у активности tSOD и MnSOD између контролне групе и оболелих од меланом.
5. Активност CAT је значајно већа код пацијената оболелих од меланома у односу на контролну групу
6. Анализом ROC криве утврђено је да је IL-27 добар маркер болести, док су $O_2^{\bullet-}$, MDA и CAT осредњи маркери болести.
7. У серуму оболелих од меланома концентрација IL-27 је у негативној корелацији са вредностима антиоксидативних ензима: CAT, tSOD и MnSOD.
8. Релативно слаба, позитивна корелација $O_2^{\bullet-}$ и MDA указује на улогу овог радикала у настанку MDA, који има битну улогу у развоју карцинома.
9. Негативна корелација $O_2^{\bullet-}$ и антиоксидативних ензима указује на ослабљен капацитет антиоксидативних ензима, тако да њихова активност није довољна за елиминацију реактивних кисеоничних врста.

2.6. Применљивост и корисност резултата у терапији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома важан допринос у анализи односа серумског IL-27 и параметара оксидативног стреса са клиничко-патолошким карактеристикама тумора. Добијени резултати указују на могућу протективну улогу IL-27 у болесника са меланомом, што може бити корисно за разумевање ефеката IL-27 и указати на могућност употребе овог цитокина у имунотерапији. Праћење параметра оксидативног стреса може бити корисно у процени степена развоја оксидативног стреса и статуса антиоксидативне одбране у функцији прогресије меланома.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања су презентовани у форми научних радова, као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја категорије **M23**.

1. Pantic Bisevac J, Stanojevic I, Mijuskovic Z, Banovic T, Djukic M, Vojvodic D. High interleukin 27 production is associated with early clinical stage and localized disease in patients with melanoma. *J Med Biochem* 2016; 35(4): 443-450
2. Pantic Bisevac J, Djukic M, Stanojevic I, Stevanovic I, Mijuskovic Z, Djuric A, Gobeljic B, Banovic T, Vojvodic D. Association Between Oxidative Stress and Melanoma Progression. *J Med Biochem* 2018; 37(1): 12-20

ЗАКЉУЧАК

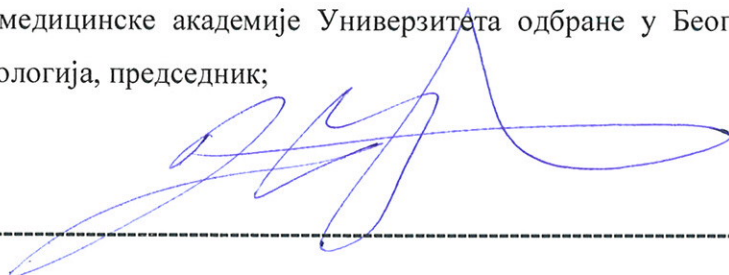
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата mr ph Јелене Пантић Бишевац под називом „Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јелене Пантић Бишевац, урађена под менторством проф. др Мирјане Ђукић, представља оригиналан научни рад и има научни и практични значај у испитивању интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже.

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Серумске вредности интерлеукина 27 и параметара оксидативног стреса код пацијената са примарним меланомом коже“, кандидата mr ph Јелене Пантић Бишевац буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

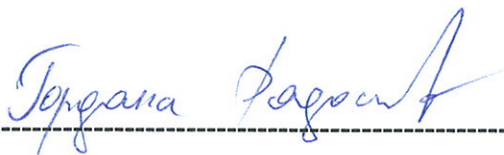
1. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, председник;



2. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;



3. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.



У Крагујевцу,