

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

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		28.12.2018
Број	Број	Број
05	16 М/А	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације

Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, на седници одржаној 13.11.2018. године, донело је одлуку број IV-03-894/28 о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Анализа повезаности полиморфизма гена за BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A и ATG16L са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија“ кандидата др Анђелине Живановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **Проф. др Драгана Стаматовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

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

2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Анђелина Живановић рођена је 05.09.1973. године у Пожаревцу. Основну школу завршила у Жагубици и гимназију у Пожаревцу са одличним успехом. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирала је 1999. године са просечном оценом 8,74 и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж у КБЦ „Бежанијска коса“ у Београду. Положила стручни испит 2001. године. Радила као лекар опште праксе у ДЗ у Земуну током шест месеци, 2001. године. Специјалистичке студије из Интерне медицине на Војномедицинској академији у Београду завршила 2007. године са одличним успехом. Од 2008. године ради на Клиници за хематологију Војномедицинске академије у Београду као специјалиста Интерне

медицине. Од 2010. до 2016. године учествовала је у неколико научно истраживачких пројеката. Субспецијалистичке студије из хематологије на Војномедицинској академији у Београду завршила 2018. године са одличним успехом. Академске докторске студије, смер хематологија, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2012. године. Усмени докторски испит положила 2016. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Анализа повезаности полиморфизма гена за *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L* са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б- лимфомом великих ћелија“

Предмет: Утврђивање повезаности полиморфизма гена у генима *TP53* (rs 1042522), *BCL2* (rs2279115), *ATG16L1* (rs2241880), *FCGR2A* (rs1801274) и *FCGR3A* (rs396991) са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б- лимфомом великих ћелија (DLBCL) лечених R-CHOP имунохемиотерапијом (ритуксимаб, циклофосфамид, адриамицин, винкрестин, пронизон).

Хипотеза: Присуство полиморфизма rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 у болесника са DLBCL је повезано са клиничким карактеристикама обољења, резултатима лечења и прогнозом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Као први аутор др Анђелина Живановић објавила је један рад у целини у домаћем часопису M51 категорије, чиме је успунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Živanović Ivić A**, Atanasković L, Elez M, Radić Tasić O, Balint B, Stamatović D. Uticaj faktora prognoze na ukupno preživljavanje bolesnika sa Bens-Džons multiplim mijelomom-naše iskustvo. Med pregl 2017; Suppl 1:S51-61. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дифузни Б лимфом великих ћелија (DLBCL) представља најчешћи хистолошки ентитет нехочкинских лимфома (NHL). Реч је о агресивном типу лимфома који карактерише изузетна хетерогеност клиничких и патолошких (морфолошких и имунохистохемијских) особина. Лечење болесника са DLBCL је значајно унапређено применом ритуксимаба (R) (моноклонско анти-CD20 антитело) и хемиотерапије по CHOP протоколу (циклофосфамид, адриамицин, винкрестин, пронизон). Међутим, овим протоколом се дуготрајно преживљавање без болести и могуће излечење остварује тек у око 50% болесника, док код оних са хемиорезистентним DLBCL, који готово да немају других терапијских опција, болест најчешће има смртни исход.

Процена агресивности болести, која диктира и одлуку о терапији, базирана је на клиничким карактеристикама болести, стању оболелог и биологији тумора. До сада ни један од установљених прогностичких параметара није показао да у потпуности корелира са преживљавањем оболелих од DLBCL. Ови резултати намећу потребу за развојем нових протокола и стратегија лечења ових болесника. Испитивања профила експресије гена су значајно унапредила разумевање комплексне биологије овог лимфома, а боље познавање варијабилности гена који кодирају имунорегулаторне молекуле од значаја за DLBCL би требало да допринесе унапређењу лечења, односно развоју персонализоване терапије.

TP53 испољава тумор-супресорску активност путем транскрипционо-зависног деловања у једру (регулише транскрипцију гена укључених у регулацију ћелијског циклуса, репарацију DNK, апоптозу и метаболизам ћелије) или независно од транскрипције (индукција апоптозе и аутофагије). У хематолошким малигнитетима се детектује мања учесталост делеција и мутација у TP53 гену него у другим малигнитетима (око 10% у лимфоцитним малигнитетима). Међутим, присуство мутација у TP53 гену се сматра независним параметром лоше прогнозе. Изостанак тумор супресорске функције TP53 код болесника са немутираним (wild type) TP53, може бити последица поремећаја у експресији гена, стабилности и/или активности протеина. Бројне експерименталне и клиничке студије истражују начине за превазилажење инактивације TP53 сигналног пута давањем wild type TP53, активацијом мутираног TP53 или на друге начине. У овој студији ће бити анализиран клинички значај полиморфизма TP53 гена у кодону 72 (rs1042522), обзиром да је показано да TP53 Pro72 варијанта има већу транскрипциону активност и већу стабилност него Arg72, док варијанта Arg72 има већу способност да индукује апоптозу.

У последње време је све већи број студија које изучавају везу аутофагије и канцерогенезе, указујући да овај процес може супримирати настанак и развој тумора, али и супротно, може промовисати његов раст. Најновија истраживања указују да аутофагија доприноси расту тумора путем супресије TP53. У овом истраживању ће бити анализиран клинички значај полиморфизма rs2241880 гена за ATG16L1, једног од кључних молекула у процесу аутофагије. Присуство 300G варијанте је повезано са редукованом активношћу ATG16L1.

Повећана експресија BCL2 протеина услед транслокације t(14;18) се налази у 20% до 30% свих DLBCL (10). BCL2 испољава анти-апоптотску активност и утиче на развој отпорности на хемиотерапију. Новија истраживања указују да ритуксимаб има способност модулације сигналних путева у ћелији који регулишу експресију BCL2, посебно у BCL2 позитивним DLBCL. У овој студији ће бити анализиран значај полиморфизма BCL2 гена (rs2279115) који подразумева присуство С или А на позицији -938. Варијанта -938С је повезана са мањом експресијом BCL2 гена.

На ефикасност ритуксимаба у лечењу болесника са DLBCL могу утицати и полиморфизми у FCGR2A (rs1801274) и FCGR3A (rs396991) генима. Претходно је показано да је основни механизам деловања ритуксимаба антителом посредована ћелијска цитотоксичност

(ADCC). ADCC је модулирана FcγR који су експримирани на леукоцитима, NK ћелијама, макрофагима и ендотелним ћелијама. Интензитет везивања ритуксимаба за FcγR зависи од полиморфизма FCGR2A и FCGR3A гена. У овом истраживању ће бити анализирани FCGR2A (rs1801274) и FCGR3A (rs396991) полиморфизми, при чему FCGR2A 519A варијанта има слабији афинитет везивања од 519G, док FCGR3A 559A има слабији афинитет везивања од 559C варијанте.

И поред тога што су ефекти rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 на експресију гена добро проучени, њихова повезаност са карактеристикама, клиничким током и исходом лечења DLBCL, као и потенцијална примена у развоју нових терапијских протокола још увек није довољно истражена.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања: Обзиром на мултифакторијалну патогенезу DLBCL, сазнања о значају варијација у тумор-супресорским генима, онкогенима, као и генима чији производи учествују у регулацији имунског одговора (њихов утицај на ток и исход лечења) би допринеле бољем разумевању патогенезе болести и евентуалном проналажењу нових фармакогенетичких маркера, што би утицало на увођење нових генетичких и молекуларних дијагностичких тестова, као и примену нових терапијских протокола са/или без комбинације са стандардним протоколима лечења.

Циљ истраживања: Испитати учесталост rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 полиморфизма код болесника са DLBCL, њихову повезаност са клиничким карактеристикама болести, одговором на терапију, током и исходом лечења у оболелих од DLBCL.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Према објављеним резултатима студија асоцијације, није јасно дефинисана удруженост полиморфизма гена за BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A и ATG16L са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и прогнозом оболелих од лимфома. Поједине студије су доказале да су полиморфизми у наведеним генима повезани са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и преживљавањем оболелих од лимфома, док друге студије нису потврдиле њихову повезаност. Мали број студија је истраживао ову повезаност у болесника оболелих од DLBCL, посебно у погледу примене терапије моноклонским антителом на CD20, као што је ритуксимаб.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка, неинтервентна, ретроспективно-проспективна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључено око 130 болесника са DLBCL који су лечени имунохемиотерапијом по протоколу R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, адриаамин, винкрестин, пронизон) у 6-8 циклуса, са или без консолидационе радиотерапије, у периоду од маја 2005. до децембра 2016. Истраживање неће обухватити болеснике са претходном дијагнозом нискоагресивног лимфома који је трансформисао у DLBCL, болеснике са удруженим вирусом имунодефицијенције (HIV) и DLBCL, као ни болеснике са системском болести везивног ткива и DLBCL.

Истраживање ће се реализовати у Војномедицинској академији у Београду и обухватиће Институт за медицинска истраживања, Институт за патологију и судску медицину, Централну клиничку лабораторију и Институт за радиологију, а терапијске процедуре и праћење болесника ће се спроводити у Клиници за хематологију у ВМА. Сви болесници или чланови њихове уже породице су потписали пристанак за ово истраживање, након чега је добијена и сагласност Етичког комитета ВМА (одлука од 23.05.2013. године).

2.7.3. Узорковање

Дијагноза DLBCL ће бити постављена у складу са критеријумима за класификацију тумора лимфоног ткива Светске здравствене организације (WHO) из 2008, на основу патохистолошке анализе патолошког лимфоног чвора или екстралимфатичне туморске промене и имунохистохемијском обрадом ткива. Код болесника код којих је дијагноза DLBCL постављена пре 2008 године биће спроведена патохистолошка ревизија тумора са додатном имунохистохемијом. У циљу процене проширености болести биће спроведена стандардна хематолошка, биохемијска, имунолошка и вирусолошка испитивања, уз радиолошку дијагностику, а у случају екстралимфатичних манифестација ендоскопска испитивања, анализа ликвора и биопсија коштане сржи.

Стратификовање болесника у клиничке стадијуме болести (CS I-IV) ће се учинити према Ann Arbor класификацији. Интернационални прогностички индекс (IPI скор) одређиваће се на основу пет установљених параметара: животна доб, Ann Arbor CS, ниво лактичне дехидрогеназе у крви, перформанс ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус и више од једног захваћеног екстралимфатичног органа. Како се прогноза оболелих разликује према старосној доби, користиће се и Интернационални прогностички индекс за оболеле млађе 60 година, тзв. aa IPI (age adjusted IPI) који ће бити базиран на следећим параметрима: клиничком стадијуму, лактичној дехидрогенази и перформанс статусу. Такође ће се користити Интернационални прогностички индекс (NCCN-IPI), који ће се одредити на основу следећих параметара: животна доб, ниво лактичне дехидрогеназе у крви, Ann Arbor CS, перформанс ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус и захваћеног екстралимфатичног органа. Према детерминисаним прогностичким параметрима болесници ће бити подељени у две прогностичке групе: 1) група болесника

са параметрима лоше прогнозе (животна доб преко 60 година, Ann Arbor CS III-IV, IPI скор 3-5, аа IPI 2-3, NCCN-IPI скор 4-6, туморски облик болести дефинисан величином патолошког периферног лимфног чвора већег од 7cm или туморским обликом болести медијастинума дефинисаног као попречни промер медијастиналне туморске масе већи од 1/3 промера грудног коша, присуство општих тегоба при дијагнози болести (презнојавање, губитак у телесној тежини, повишена телесна температура, свраб по кожи), перформанс ECOG статус ≥ 2 , присуство екстранодалне болести у > 1 локализације, повишена серумска вредност LDH и 2) група болесника без параметара лоше прогнозе. Процена клиничког одговора биће базирана према установљеним критеријумима Cheson-а и сарадника из 1999. и 2007. године.

Генотипизација rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 биће спроведена на узорцима геномске ДНК добијеним из пуне крви испитаника, TaqMan методом на апарату 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems, САД).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити праћене следеће зависне варијабле: 1) клиничке карактеристике болести при дијагнози (пол, старосна доб, Ann Arbor CS, IPI скор, аа IPI скор, NCCN-IPI скор, ниво лактичне дехидрогеназе, туморски облик болести, општи симптоми), 2) одговор на терапију: укупан одговор (OR); комплетан одговор (CR); парцијални одговор (PR), резистентна/прогресивна болест, релапс болести, 3) преживљавање: укупно преживљавање (OS), преживљавање без болести (DFS) и преживљавање без нежељених догађаја (EFS). Независна варијабла биће присуство варијантних алела полиморфизама rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

За ниво поверења од 95% и снагу студије од 80% израчунат потребан број болесника је 138. Ова вредност је израчуната помоћу статистичког програма R Commander version R.2-0 а на основу учесталости варијантних TP53 rs1042522, BCL2 rs2279115, ATG16L1 rs2241880, FCGR2A rs1801274 и FCGR3A rs396991 алела у европским популацијама (просечна учесталост варијантног алела је 20- 30%, а wild type алела 70-80%). Подаци о учесталости алела су доступни у бази на сајту www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp-summary.agi. У истраживање ће бити укључено 130 болесника.

2.7.6. Статистичка анализа

За анализе повезаности полиморфизма у испитиваним генима са клиничким карактеристикама болести и резултатима лечења, користиће се стандардни параметријски и непараметријски тестови: χ^2 или Fisher-ов тест, Kolmogorov-Smirnov и Mann-Whitney тест. Ризик да болесници са одређеним полиморфизмима имају неку клиничку

карактеристику ће бити исказан рачунањем OR (odds ratio) и RR (risk ratio) вредности за интервал поузданости од 95% (95% CI).

Укупно преживљавање (OS) ће се рачунати од дана дијагнозе до датума смрти или датума последње контроле. Преживљавање без болести (DFS) ће се рачунати од тренутка постизања комплетног одговора до релапса, смртног исхода или датума последње контроле. Време до неповољног догађаја током лечења (EFS) ће укључивати период од датума започињања лечења до датума релапса, прогресије болести или смрти од било којег узрока. Процена вероватноће преживљавања, DFS и EFS израчунаће се према Kaplan-Meier – овој методи. За упоређење крива преживљавања између група од интереса биће коришћен log-rank тест. За удруженост прогностичких параметара са резултатима лечења примењиваће се униваријантна и мултиваријантна Cox регресиона анализа.

Сви резултати испитивања ће се статистички обрадити коришћењем SPSS software for Windows, version 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL). За статистичку значајност биће узета вредност мања од 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати истраживање допринесу бољем сагледавању хетерогене природе DLBCL у погледу клиничких карактеристика болести, различитог тока и исхода лечења у односу на генетички профил болесника и проналажењу нових прогностичких и предиктивних маркера болести.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Дифузни Б лимфоми великих ћелија (DLBCL) представљају хетерогену групу лимфопролиферативних обољења. Сматра се да је та хетерогеност дефинисана на нивоу гена. Циљ ове студије је утврђивање повезаности полиморфизама у генима TP53 (rs1042522), BCL2 (rs2279115), ATG16L1 (rs2241880), FCGR2A (rs1801274) и FCGR3A (rs396991) са клиничким карактеристикама, током и исходом болести. У студији ће бити испитано око 130 болесника са DLBCL који су лечени R-CHOP протоколом. Полиморфизми у генима TP53, BCL2, ATG16L1, FCGR2A и FCGR3A ће бити анализирани PCR методом. Очекује се да ово истраживање покаже повезаност алела/генотипова у генима за BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A и ATG16L1 са клиничким карактеристикама и резултатима лечења болесника са DLBCL, и допринесе увођењу нових фармакогенетичких маркера за евентуалну примену нових терапијских протокола са/или без комбинације са стандардним протоколима лечења.

3. Предлог ментора

За ментора Комисија предлаже НС Бојану Цикоту-Алексић, научног сарадника за ужу научну област медицинских наука Хумана генетика на Медицинском факултету ВМА

Универзитета одбране у Београду. За коментора Комисија предлаже доц. др Светлану Ђукић, доцента за ужу научну област Интерна медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. НС Бојана Цикота-Алексић и доц. др Светлана Ђукић поседују неопходне стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом и методом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови Бојане Цикоте-Алексић који су у вези са предметом и методом истраживања:

1. **Cikota B**, Malešević M, Magić Z. Detection and quantification of minimal residual disease in lymphoid malignancies. *Balkan J Med Gen* 2002; 5(1&2): 15-20.
2. **Cikota B**, Magić Z, Ilić V, Berger S, Stamatović D, Malešević M. B-cell clonality assessment by polymerase chain reaction in patients with B-non Hodgkin's lymphomas. *Balkan J Med Gen* 2000; 3(4): 31-5.
3. Magić Z, Novković T, **Cikota B**, Tasić-Radić O, Tarabar O, Stamatović D. Genetic alterations in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Vojnosanitet Pregl* 2005; 62(2): 87-96.
4. **Cikota B**, Janežić A, Magić Z. Kvantifikacija ekspresije gena lančanom reakcijom polimeraze. *Vojnosanitet Pregl* 2002; 59(5): 551-6.
5. **Cikota B**, Stamenov R, Berger S, Vojvodić D, Malešević M, Magić Z. K-ras and H-ras point mutations in patients with large cell lymphomas and chronic lymphadenitis. *Bilt hematol* 2000; 28(1,2/3): 30-2.
6. **Cikota BM**, Tukić LjJ, Tarabar OT, Magić ZM. Detection of t(14;18), P53 and RAS Gene Mutations and Quantification of Residual Disease in Patients with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2007; 26(4): 515-22.
7. Šurbatović M, Grujić K, **Cikota B**, Jevtić M, Filipović N, Romić P, Strelčić N, Magić Z. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *J Crit Care*. 2010; 25(3): 542 -8.
8. Tarabar O, **Cikota-Aleksić B**, Tukić Lj, Milanović N, Aleksić A, Magić Z. Association of Interleukin-10, Tumor Necrosis Factor- α and Transforming Growth Factor- β Gene Polymorphisms on The Outcome of Diffuse Large B-cell Lymphomas. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(1): 186-92.
9. Trimčev J, **Cikota-Aleksić B**, Tukić Lj, Tarabar O, Magić Z. Association of FCGR2A and FCGR3A gene polymorphisms with clinical characteristics and course of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Oncol*. 2013; 18(3): 121-8.
10. Rakonjac N, Ilić V, Šupić G, **Cikota B**, Tarabar O, Jovanović J, Magić Z. C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients

- with chronic lymphocytic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. Ser J Exp Clin Res 2008; 9(1): 9-12.
11. **Cikota-Aleksić B**, Šegrt B, Magić Z. Molekularna detekcija dominantnog klona B- i T-limfocita – klinički značaj. MD-Medical Data. 2012; 4(3): 253-257.
 12. **Cikota BM**, Tukić LjJ, Tarabar OT, Magić ZM. Detection of t(14;18), P53 and RAS Gene Mutations and Quantification of Residual Disease in Patients with B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2007;26(4):515-22.
 13. **Cikota B**, Tukić Lj, Tarabar O, Stamatović D, Elez M, Magić Z. PCR-based clonality assessment in patients with lymphocytic leukemias – single institution experience. Journal of genetics. 2009; 88: 309-14.
 14. Atanasković L, **Cikota-Aleksić B**, Tarabar O, Trimčev J, Živanović-Ivić A, Marjanović S, Magić Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. J BUON 2016; 21(6):1459-1465
 15. Atanasković L, Tarabar O, Magić Z, Stamatović D, Živanović A, Marjanović S, **Cikota-Aleksić B**. Association of CD14 -159 Gene Polymorphism with Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-cell Lymphomas. International Journal of Hematology and Oncology 2018; Vol 28: 1-7

Радови доц. др Светлане Ђукић који су у вези са предметом и методом истраживања:

1. Vukomanovic VR, Matovic M, Doknic M, Ignjatovic V, Simic Vukomanovic I, **Djukic S**, Peulic M, Djukic A. Clinical usefulness of 99mTc-HYNIC-TOC, 99mTc(V)-DMSA, and 99mTc-MIBI SPECT in the evaluation of pituitary adenomas. Nucl Med Commun. 2018; doi: 10.1097/MNM.0000000000000931.
2. Vrndic OB, Radivojevic SD, Jovanovic MD, **Djukic SM**, Teodorovic LC, Simonovic ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. Indian J Biochem Biophys. 2014;51(3):223-9.
3. Arsenijević M, Milovanovic M, Volarevic V, Djeković A, Kanjevac T, Arsenijević N, **Dukić S**, Bugarčić ZD. Cytotoxicity of gold(III) complexes on A549 human lung carcinoma epithelial cell line. Med Chem. 2012;8(1):2-8.
4. Grbovic V, Jurisic-Skevin A, **Djukic S**, Stefanović S, Nurkovic J. Comparative analysis of the effects combined physical procedures and alpha-lipoic acid on the electroneurographic parameters of patients with distal sensorimotor diabetic polyneuropathy. J Phys Ther Sci. 2016;28(2):432-7.
5. Stojanović S, Ilić MD, Ilić S, Petrović D, **Djukic S**. The significance of adiponectin as a biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. Vojnosanit Pregl. 2015;72(9):779-84.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **Проф. др Драгана Стаматовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научног-истраживачког рада, др Анђелина Живановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна.


Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Анђелине Живановић под називом „Анализа повезаности полиморфизма гена за BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A и ATG16L са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б- лимфомом великих ћелија“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник


.....

2. **Проф. др Драгана Стаматовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан


.....

3. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан


.....

У Крагујевцу, 12.12.2018. године

