

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

| | | | |
|-------------------------|-----------|--------|----------|
| ПРИМЉЕНО: 15. 10. 2019. | | | |
| Орг.јед. | Б.р. | Година | Вредност |
| 05 | 12075/2-1 | | |

1. Одлука већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-716/43 од 16.09.2019. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Андре Јевтовића, под називом:

„Ефекти системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома“

Чланови комисије су:

- Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
- Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
- Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Андра Јевтовић је рођен 07.12.1986. год у Крагујевцу, где је завршио основну школу и Прву крагујевачку гимназију. Основне студије медицине је уписао школске 2005/2006 године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, а дипломирао 06.07.2012. године са просечном оценом 9.55. Након завршених основних студија медицине обавио је

приправнички стаж и положио стручни испит 22.04.2013. године. Докторске академске студије је уписао на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2013/2014 године, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. Усмени докторски испит је положио 15.12.2016. године са оценом 10. Специјалистичке студије из области Оториноларингологије је уписао 06.04.2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Од 2016. године је запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где до данас обавља послове сарадника у настави у звању истраживача приправника на Катедри за Оториноларингологију. Од 2014. године је запослен на Клиници за оториноларингологију, КЦ Крагујевац. Члан је лекарске коморе Србије и Српског лекарског друштва. Говори енглески и руски језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Ефекти системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома“

Предмет: Испитивање ефеката системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома, као и на модулацију имунског одговора против меланома са циљем евалуације потенцијалне системске примене IL-33 у терапији меланома.

Хипотезе:

1. IL-33 има различит ефекат на раст примарног меланома и хематогено метастазирање. Другим речима, IL-33 супримира раст примарног тумора, док са друге стране стимулише метастазирање меланома.
2. Прометастатски ефекат IL-33 је последица супресије антитуморског имунског одговора.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Андра Јевтовић је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Jevtovic A, Belic B, Stojanovic J. Combined surgical approach in the treatment of oculo-orbital complications of frontal sinus mucocoele: a case report. Ser J Exp Clin Res. 2018; doi:10.2478/sjecr-2018-0072. (M51)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Меланом је најагресивнија форма тумора коју карактерише брз раст и рана дисеминација метастатских ћелија. Развој метастаза у плућима, као једне од најчешћих метастатских локализација меланома, праћена је ниском стопом преживљавања оболелих. Имунотерапијски приступ који се користи у лечењу метастатског меланома подразумева примену блокатора CTLA-4 (енгл. *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*), анти-PD-1 (енгл. *Programmed Death 1*) антитела, као и селективних инхибитора Braf (енгл. *B rapidly accelerated fibrosarcoma*). Међутим, резистентност малигних меланоцита на постојеће хемотерапеутике и биолошки активне супстанце, као и способност туморских ћелија да манипулишу имунским механизмима, представљају главну препреку у терапији многих тумора па и метастатског меланома.

Интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*) је мултифункционални цитокин који остварује своје биолошке функције тако што се везује за рецепторски комплекс кога чине ST2 и акцесорски протеин рецептора за IL-1. IL-33, у зависности од ћелијског и цитокинског миљеа, остварује патолошку или протективну улогу у различитим инфламацијским и аутоимунским болестима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Прецизно дефинисање улоге IL-33 у метастазирању мишјег меланома би расветлило могуће аспекте његове системске примене у терапији меланома.

Циљ студије

Главни циљ студије је да се испитају ефекти системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома, као и на модулацију имунског одговора против меланома. На основу налаза овог истраживања додатно би се евалуирала потенцијална системска примена IL-33 у терапији меланома.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Испитати утицај IL-33 на појаву и раст примарног меланома
2. Одредити утицај IL-33 на учесталост, број и раст метастатских колонија у плућима

3. Испитати ефекат IL-33 на модулацију имунског одговора у метастатском ткиву плућа анализом:
 - заступљености мононуклераних и полиморфонуклеарних леукоцита
 - фенотипских и функционалних карактеристика инфилтришућих леукоцита
 - цитотоксичког капацитета CD8⁺ Т лимфоцита
 - процентуалне заступљености и функционалног фенотипа имunosупресивних ћелија
4. Испитати експресију IL-33 и ST2 на нивоу гена у B16-F1 малигним меланоцитима након њиховог излагања IL-33
5. Испитати утицај IL-33 на имуногеност B16-F1 ћелија
6. Анализирати експресију протеина IL-33 и ST2 у туморским ћелијама и ћелијама имунског система у примарном тумору, као и у метастазама након апликације IL-33
7. Утврдити утицај IL-33 на цитокински миље у метастатској микросредини плућа.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Улога IL-33 у прогресији тумора није разјашњена. Делација гена за молекулу ST2 резултира супресијом раста и метастазирања мишићег карцинома дојке. Уз то, показано је да примена екзогеног IL-33 редукује цитотоксички капацитет NK ћелија, стимулише акумулацију имunosупресорских ћелија у туморској микросредини и подстиче неоангиогенезу, што све заједно доприноси прогресији ове врсте тумора. Претпоставља се да је повећана концентрација IL-33 у серуму оболелих од карцинома желуца повезана са развојем T_H2 имунског одговора што коначно за последицу има креирање микросредине погодне за прогресију тумора. Са друге стране, регистрована је инфилтрација хепатоцелуларног карцинома ефекторским меморијским CD8⁺ Т лимфоцитима који продукују IL-33 и показано је да то представља повољан прогностички фактор за преживљавање оболелих од ове врсте тумора.

Подаци из доступне литературе сугеришу на антитуморски ефекат IL-33 у меланому. Тако, ектопична експресија IL-33 у B16 мишићем меланому стимулише ефикасан антитуморски одговор у коме централно место заузимају CD8⁺ Т лимфоцити и NK ћелије које продукују IFN- γ . С друге стране, трансгена експресија IL-33 у плућима инхибира раст и метастазирање B16 мишићег меланома тако што појачава цитотоксички капацитет и CD8⁺ Т лимфоцита и NK ћелија. Документовано је да IL-33, примењен интраназално, инхибира метастазирање B16-

F10 варијетета меланома са израженим метастатским потенцијалом и то тако што стимулише туморцидну активност еозинофила у плућима.

Планираним истраживањем требало би да се одговори на питање какви су ефекти системске апликације IL-33 у зависности од метастатског потенцијала и стадијума мишијег меланома. С обзиром да трансгена и интратуморска експресија IL-33, као и његова интраназална апликација не представљају применљив модел у имуноterapiји тумора, неопходна је даља евалуација ефеката системске апликације IL-33, као погодног начина његове примене у терапијске сврхе.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Као експерименталне животиње користиће се мишеви чистог соја C57BL/6, старости од 8-12 недеља, оба пола, који се узгајају у виваријуму Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Целокупан рад са животињама у овој студији ће се обављати уз одобрење Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (01-2588, 17.03.2014). Све експерименталне и контролне групе животиња садржаће по 20 мишева.

2.7.3. Узорковање

Линија ћелија меланома миша. У истраживању ће се користити B16-F1 варијетет мишијег меланома (*American Type Culture Collection* CRL-6323, ATCC, Manassas, USA). Ћелије ће се узгајати према стандардизованом протоколу. Вијабилност ћелија ће се одређивати виталним бојењем помоћу *trypan-blue*, а у свим појединачним експериментима користиће се само она ћелијска суспензија која садржи $\geq 95\%$ вијабилних туморских ћелија.

Лабораторијске животиње. Мишеви соја C57BL/6 ће се методом случајног узорка одвајати у кавезе по групама и тако распоредити у следеће експерименталне и контролне групе:

- I група: мишеви са примарним меланомом/метастазама којима ће се апликовати IL-33
- II група: мишеви са примарним меланомом/метастазама којима ће се убризгавати PBS (енгл. *Phosphate Buffered Salline*)
- III група: мишеви који нису третирани туморским ћелијама, а којима ће се апликовати IL-33
- IV група: мишеви који нису третирани туморским ћелијама, а којима ће се убризгавати PBS

Модел трансплантације примарног меланома. Примарни меланом ће се трансплантирати у бок мишева тако што ће им се субкутано убризгати туморске ћелије B16-F1 у дози од $0.8 \times 10^6 / 200 \mu\text{l}$ DMEM (енгл. *Dulbecco's Modified Eagle Medium*).

Модел експерименталних метастаза. Експерименталне метастазе ће се индуковати тако што ће се малигне ћелије B16-F1, у дози од $0.5 \times 10^5 / 200 \mu\text{l}$ DMEM, убризгати у латералну репну вену мишева.

Апликација рекомбинантног IL-33. Од нултог дана експеримента, интраперитонеално ће се убризгавати мишји рекомбинантни IL-33 и то у дози $0.4 \mu\text{l} / 100 \mu\text{l}$ PBS, сваки други дан, укупно у 5 доза.

Одређивање величине примарног тумора. Појава и раст палпабилног примарног тумора ће се пратити свакодневно до 20. дана од убризгавања малигних меланоцита тако што ће се помоћу калипера морфометријски одређивати величина тумора. Површина примарног меланома ће се израчунавати према формули:

$$P(\text{mm}^2) = L(\text{највећи пречник тумора}) \times W(\text{најмањи пречник тумора})$$

Верификација метастаских колонија. Осамнаестог дана од убризгавања малигних меланоцита мишеви ће се жртвовати. Изоловаће се плућа, јетра и мозак за патохистолошку анализу метастатских колонија. Број метастаза ће се утврдити анализом 5 пресека ткива по мишу, светлосном микроскопијом на увећању 400x. Величина метастаза одредиће се помоћу програма *imageJ* којим ће се анализирати само они пресеци ткива са највећом површином метастаза.

Изолација леукоцита из плућа. Мишеви ће се жртвовати осамнаестог дана после интравенског убризгавања малигних меланоцита. Истог дана биће жртвовани и мишеви који нису третирани туморским ћелијама. Свим мишевима ће се изоловати плућа која ће се уситнити, а затим инкубирати у медијуму за ензимску дигестију који ће садржати 1 mg/ml колагеназе I, 1mM EDTA и 2% FBS. Након двочасовне инкубације на 37°C уз мешање на 150

rpm, додаће се 10 ml претходно загрејаног 0.25% трипсина и инкубираће се 3 минута. Затим ће уследити инкубација у ензиму DN-аза I, 1 минут на 37°C уз мешање на 150 rpm. Након изолације, одређиваће се и вијабилност ћелија помоћу *trypan-blue*-а, а у свим појединачним експериментима користиће се само она суспензија ћелија са вијабилношћу већом од 95%. На претходно описан начин добијена суспензија појединачних ћелија користиће се у даљим испитивањима (за анализу ћелија проточном цитометријом, као и за магнетну сепарацију CD8⁺ Т лимфоцита).

Анализа фенотипских и функционалних карактеристика леукоцита у метастатским плућима. Проточном цитометријом, уз помоћ моноклонских антимишјих антитела специфичних за Siglec-F, CD11b, CD3, CD8, CD4, PD-1, CD69, KLRG-1, CTLA-4, CD11b, Gr-1, NKp46, CD49b, TNF- α , IFN- γ , IL-10 и FoxP3, одредиће се процентуални удео и укупан број различитих популација имунских ћелија, њихове фенотипске и функционалне карактеристике, као и активациони статус неких ћелија. Ћелије ће се анализирати на *FACSCalibur* проточном цитометру (*BD Biosciences* и уз помоћ софтверског програма *FlowJo (Tree Star)*).

Магнетна сепарација CD8⁺ Т лимфоцита из плућа. CD8⁺ Т лимфоцити ће се изоловати из суспензије појединачних ћелија добијене из плућа и то коришћењем анти-CD4, анти-CD11b, анти-CD11c, анти-CD19, анти-CD45R (B220), анти-CD49b (DX5), анти-CD105, анти-MHC Class II, анти-Ter-119 и анти-TCR γ/δ (за негативну селекцију CD8⁺ Т лимфоцита) антитела конјугованих магнетима и њиховим пропуштањем кроз LS колоне магнетног MACS сепаратора.

Анализа цитотоксичког капацитета CD8⁺ Т лимфоцита. Цитотоксички потенцијал CD8⁺ Т лимфоцита мериће се на апарату *Roche xCELLigence*. Првог дана ће се засејати таргет ћелије, односно В16-F1 туморске ћелије (10⁴ ћелија по бунару) у плочу са златним нитима. Након 34 часова додаће се ефекторске ћелије (CD8⁺ Т лимфоцити) тако да однос циљане (таргет):ефекторске ћелије буде 1:10, а затим ће се пратити ћелијски индекс циљаних туморских ћелија наредних 48 часова. Процент цитоллизе ће се рачунати према формули: Процент цитоллизе=((ћелијски индекс таргет ћелија без ефекторских ћелија-ћелијски индекс таргет ћелија инкубираних са ефекторским ћелијама)/ћелијски индекс таргет ћелија без ефекторских ћелија)×100.

Експресија IL-33 и ST2 у лезијама примарног меланома и метастаза. Експресија IL-33 и ST2 ће се испитати на парафинским ткивним исечцима примарног тумора и метастатских

плућа коришћењем одговарајућих моноклонских антимишћих антитела методом имунохистохемије, а према препорученим протоколима. Исечци ће се фотографисати дигиталном камером монтираном на светлосном микроскопу (*Olympus BX51, Japan*). Процент или број туморских ћелија/ћелија имунског система које исказују IL-33 и ST2 у примарном тумору и метастазама ће се одредити бројањем у пет насумично изабраних поља, на увељичању 400х.

Анализа експресије гена за IL-33 и ST2 и процена имуногености B16-F1 варијетета меланома помоћу методе RT-PCR. Укупна информациона РНК (иРНК) ће се екстраховати из B16-F1 ћелија које ће се 48 часова инкубирати са 200 ng/ml IL-33, као и из нетретираних туморских ћелија. Коришћењем одговарајућих прајмера анализираће се експресија иРНК за синтезу IL-33 и ST2. За анализу имуногености B16-F1 туморских ћелија анализираће се експресија иРНК за МНС I и TAP1 коришћењем одговарајућих прајмера.

Анализа цитокиноског миљеа у метастатским плућима RT-PCR методом. Укупна информациона РНК ће се екстраховати из ткива плућа (чувана у течном азоту) мишева третираних са IL-33 или PBS према препорученом протоколу. За амплификацију секвенце гена за TNF, IL-10 и TGF- β користиће се одговарајући прајмери.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: рекомбинантни IL-33.

Зависне варијабле: појава и величина примарног тумора, број, величина и учесталост метастаза, процентуална заступљеност мононуклеарних и полиморфонуклеарних леукоцита, фенотипске и функционалне карактеристике инфилтришућих леукоцита, цитотоксички капацитет CD8⁺ Т лимфоцита, процентуална заступљеност и функционални фенотип имуносупресивних ћелија, експресија IL-33 и ST2 у примарном тумору и метастатским плућима, експресија IL-33, ST2, МНСI и TAP1 у туморским ћелијама, експресија TNF, IL-10 и TGF- β у метастатским плућима;

Збуњујуће варијабле: не постоје.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка за истраживање на мишевима је израчуната на основу очекиване вредности величине метастаза у плућима добијене у прелиминарно урађеним експериментима. Поредићи групе међу собом, студијски узорак је израчунат узимајући да је $\alpha=0.05$, а снага студије 0.8. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 20 за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Student-ов t тест за два независна узорка или *Mann-Whitney* тест) између две измерене варијабле, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка анализа

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 21. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски *Student-ов t* тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* и *Fisher*-овог теста. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (*SE*). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Због израженог метастатског потенцијала меланом је праћен високом стопом смртности. Поред брзе прогресије тумора, одсуство адекватног терапеутика и резистенција на досадашње методе лечења, представљају главну препреку у терапији меланома. Улога IL-33 у расту и метастазирању меланома није потпуно расветљена.

Очекује се да IL-33, апликован интраперитонеално, показује различит ефекат, односно да редукује раст примарног меланома, док с друге стране стимулише раст хематогених метастаза у плућима. У овој студији очекује се да је прометастатски ефекат IL-33 вероватно

повезан са редукцијом цитотоксичког капацитета $CD8^+$ Т лимфоцита и са креирањем имуносупресивне микросредине у метастатским плућима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

IL-33, члан фамилије интерлеукина-1, регулише како урођени тако и стечени имунски одговор на антигене микроорганизама, аутоантигене, као и антигене тумора. Ефекти IL-33 на прогресију тумора зависе од примењене дозе и модалитета апликације, као и од врсте тумора и његовог малигног потенцијала. Главни циљ истраживања је да се испита ефекат IL-33 на прогресију тумора у моделу примарног и метастатског B16-F1 варијетета меланома.

Примарни меланом ће се трансплантирати у бок мишева чистог соја C57BL/6 тако што ће им се субкутано апликовати туморске ћелије B16-F1. Експерименталне метастазе ће се индуковати апликацијом ћелија B16-F1 у латералну репну вену. Од нултог дана експеримента ће се, сваки други дан у 5 доза, интраперитонеално убризгавати мишји рекомбинантни IL-33. Пратиће се појава и динамика раста тумора, као и учесталост и величина метастаза у плућима. Анализираће се ефекат IL-33 на модулацију имунског одговора, као и на експресију рецептора ST2 у метастаском ткиву плућа.

Очекује се да IL-33 супримира раст примарног тумора, док са друге стране стимулише метастазирање меланома. Могући механизми одговорни за прометастатски ефекат IL-33 су модулација антитуморског имунског одговора у метастатским плућима тако што IL-33 редукује цитотоксички капацитет $CD8^+$ Т лимфоцита и подстиче експанзију имуносупресивних ћелија. IL-33 може да контрибуира у про- и анти-меланомским механизмима, и ова његова дуална улога вероватно зависи од метастатског потенцијала и стадијума тумора. Прометастатски ефекат IL-33 у мишјем меланому довео би у питање његову евентуалну терапијску примену.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија. Предложени наставник испуњава 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 у вези са темом докторске дисертације:

1. **Radosavljevic G**, Jovanovic I, Majstorovic I, Mitrovic M, Lisnic VJ, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. Deletion of galectin-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity. *Clin Exp Metastasis*. 2011; 28(5):451-462.
2. Jovanovic I, **Radosavljevic G**, Mitrovic M, Lisnic Juranic V, McKenzie ANJ, Arsenijevic N, Jonjic S. and Lukic ML. ST2 Deletion Enhances Innate and Acquired Immunity to Murine Mammary Carcinoma. *Eur J Immunol*. 2011; 41(7):1902-1912.
3. Jovanovic I, Pejnovic N, **Radosavljevic G**, Pantic J, Milovanovic M, Arsenijevic N, Lukic M. Interleukin-33/ST2 Axis Promotes Breast Cancer Growth and Metastases by Facilitating Intratumoural Accumulation of Immunosuppressive and Innate Lymphoid Cells. *Int J Cancer*. 2014; 134(7):1669-1682.
4. Jovanovic I, Pejnovic N, **Radosavljevic G**, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 Axis in Innate and Acquired Immunity to Tumors. *OncoImmunology*. 2012; 1(2):229-231.
5. Pantic JM, **Radosavljevic GD**, Jovanovic IP, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. In vivo administration of the frog skin peptide frenatin 2.1S induces immunostimulatory phenotypes of mouse mononuclear cells. *Peptides*. 2015; 71:269-275.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Имунологија, инфекција и инфламација.

5. Научна област чланова комисије

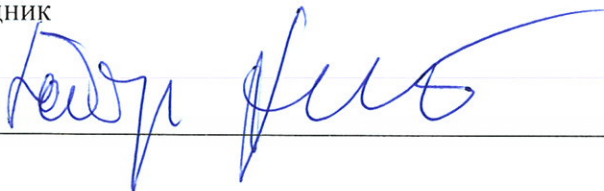
1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
3. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

Закључак и предлог комисије

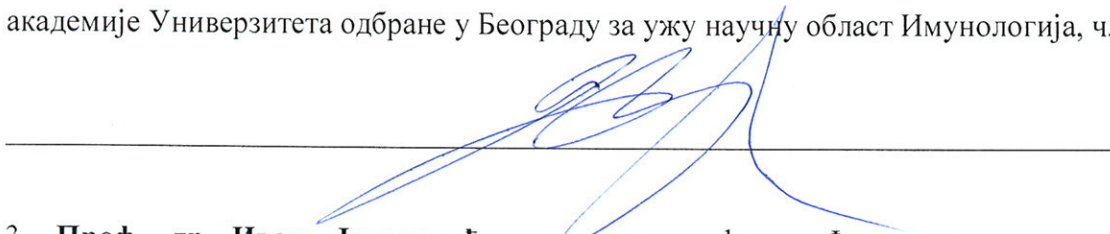
1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Андре Јевтовића, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита ефекте системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома, као и на модулацију имунског одговора против меланома са циљем евалуације потенцијалне системске примене IL-33 у терапији меланома.
3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Андре Јевтовића под називом „Ефекти системске апликације IL-33 на прогресију мишјег меланома“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

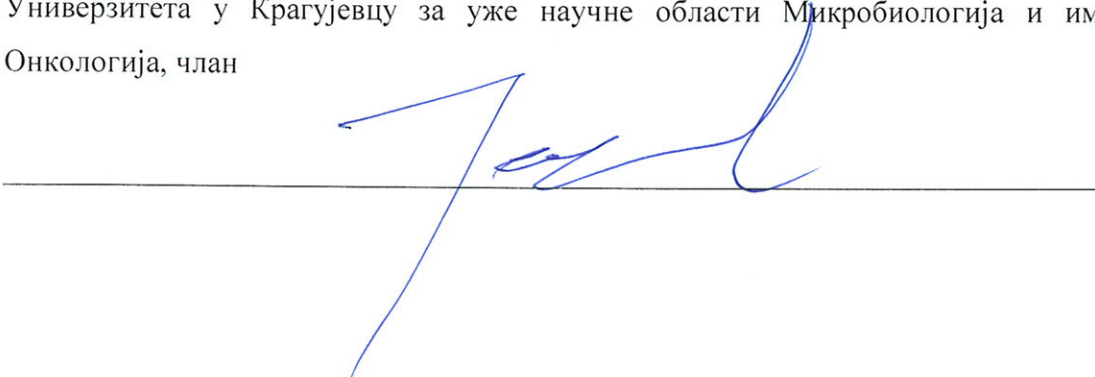
1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



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



3. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан



У Крагујевцу, _____