

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној 7.10.2009 године, форморана је Комисија (одлука бр.01-6024/3-10) за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „**Експресија Cyclin-a Е и VEGF-a у кератиноцитној карциногенези**“, кандидата Иване Јоксимовић, доктора медицине из Ниша.

У Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације одређени су:

1.Проф. др Небојша Арсенијевић - председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија

2.Проф. др Снежана Јанчић - члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патолошка анатомија и Онкологија.

3.Проф. др Ивана Бинић - члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Дерматовенерологија

На основу увида у приложену документацију Комисија подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

А. Биографија кандидата

Докторант др Ивана Јоксимовић је рођена 19.08.1974. године у Нишу где је завршила Основну школу и Гимназију. Студије медицине на Медицинском факултету Универзитета у Нишу започела је школске 1993/94. године. Дипломирала је 17.06.2002. године са просечном оценом 9,05.

У оквиру међународне размене студената 2000-те године боравила је на Клиници за Неонатологију Дечијег Клиничког Центра у Израелу, Петах Тиква (Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikva).

По обављању обавезног лекарског стажа у Војној Болници у Нишу и положеном државном испиту, од 12.07.2004. године ради у Дому Здравља у Нишу, у ОЈ Кућно лечење и медицинска нега.

др Ивана Јоксимовић је била учесник бројних семинара и симпозијума (Рационална примена антибиотика у Клиничкој пракси, Дијабетес мелитус тип II, Клиничка примена инхибитора протонске пумпе, Крвави мождани инзулт, Акутни исхемијски мождани удар, Имплантација националних водича).Током октобара/новембара 2007год је похађала Школу ехосонографије абдомена и карлице на Институту за Радиологију КЦ Ниш. Такође је била учесник Школе лечења хроничних рана током јуна 2008 и јуна 2009. године,

Од 26.05.2008. године се налази на специјалистичком стажу из Дерматовенерологије у КЦ Ниш. Др Јоксимовић је члан Дерматолошке секције Српског лекарског друштва у Нишу и Пролом Бањи. Марта 2009 год је завршила курс из Континуиране медицинске едукације под називом „Болести слузокоже усне дупље“

др Јоксимовић је 2006 год уписала Докторске академске студије смер Онкологија, на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу и у предвиђеном року 02.10.2007, положила Усмени Докторантски испит са оценом 9(девет).

Кандидат одлично говори и пише Енглески и Италијански језик (IELTS, CILS Livello B2).

Б. Публиковани радови

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (М 20)

1. **Joksimović I**, Bojanić V, Jančić S, Bojanić Z, Živanov-Ćurlis J, Perić S. and Jančić S. Precancerous morphologic and functional aberrations in the rat mammary glands carcinogenesis. *Gen. Physiol. Biophys.*(2009), Special Issue, 28, 162-167. (М 23; 3бода)

Радови штампани у часописима од националног значаја (М 50)

1. **Joksimović I**, Joksimović A. Specificnosti ishrane sportista. *Glasnik Antropološkog društva Jugoslavije.* (2005), Beograd, (sv. 40), 239-247. (М52; 1,5бод)

Саопштења са међународног скупа, штампано у изводу (М 30):

1. Leštarević S, Anđelković Z, Mandić P, Milošević M, Nedeljković V, **Joksimović I**. Morphometric analysis of lipomatose atrophy in age related and accidental thymic involution in human. Book of abstracts, *XIX National Congress of the Bulgarian Anatomical Society.* 29-31 May, 2009 Pleven, Bulgaria.(М 34, 0,5 бода)

Pivač-Marinković D, **Joksimović I**, Popović D, Ljubisavljević D, Karanikolić V. Tinea corporis recidivans. A case-report. Book of abstracts, *IV Congress of Dermatovenereologists of Macedonia.* 23-26 September, 2009, Ohrid, Macedonia. .(М 34, 0,5 бода)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (М60):

1. Joksimović A, Đurašković R, **Joksimović I**, Joksimović S. Zdravstvena zaštita studenata fakulteta sporta i fizičkog vaspitanja prilikom izvođenja nastave na predmetu skijanje. In: Živanović, N., Živković, D., Kostić, R., Đurašković, R., Joksimović, S., Petković, D., Kostić, R., & Bratić, M.(Eds.), *XI International Scientific Conference FIS Communications.* (2007) Niš, Faculty of Physical Education, 49-53. (М64; 0,2 бода)

2. ПОДАЦИ О ПРЕДЛОЖЕНОЈ ТЕМИ

Предложена тема би се бавила испитивањем експресије Cyclin-a Е и VEGF-a током малигне трансформације кератиноцита, почев од хиперпластичних и диспластичних пролиферација (актинична кератоза), преко карцинома „in situ“ (Bowen-ова болест), неинвазивног карцинома (базоцелуларни карцином) па до инвазивног тумора (сквамозелуларни карцином). Примарни

задатак ове студије би био да се испита прогностичка улога наведених онкопротеина у хуманим кератиноцитним пролиферацијама. У складу са овим задатком, постављени су следећи

А. Циљеви истраживања:

1. Испитивање преканцерозних лезија и тумора кератиноцитне хистогенезе у односу на пол, старост, занимање пацијената и локализацију промене
2. Хистопатолошка диференцијација кератиноцитних пролиферација у односу на биолошко понашање и хистолошки градус (за малигне туморе)
3. Имунохистохемијска верификација кератиноцитне хистогенезе испитиваних пролиферација
3. Имунохистохемијско испитивање експресије Cyclin E и VEGF-a у бенигним и малигним лезијама коже кератиноцитне генезе.
4. Изналажење корелације експресије Cyclin E и VEGF-a са биолошким понашњем и хистолошким градусом туморских пролиферација
5. Испитивање корелације експресије Cyclin E и VEGF-a у односу на пол и узраст испитаника
6. Испитивање корелација имуноензимске експресије Cyclin E и VEGF-a у односу на локализацију промене
7. Корелација имуноензимске експресије Cyclin E и VEGF-a у односу на занимање испитаника
8. Испитивање међусобног односа имуноензимске експресије Cyclin E и VEGF-a

Б. Материјал и методе

Планирано је да истраживање буде урађено као ретроспективна студија, при чему би се користио двогодишњи оперативни материјал Клинике за пластичну и реконструктивну хирургију КБЦ Крагујевац, који је архивиран и укалупњен у парафинске блокове. Циљну групу (кератиноцитне лезије) ће чинити 512 случајева.

Микроморфолошком диференцијацијом лезија ћемо направити следеће експерименталне групе: себороична кератоза (n=80), кератоакантом (n=33), актинична кератоза (n=33), Bowen-ова болест (n=4), базоцелуларни карцином (n=292) и сквамозелуларни карцином (n=57). На пресецима добијеним са парафинских блокова ћемо применити рутинску Н&Е методу, хистохемијске VanGieson и Toluidine blue методе и имунохистохемијску ABC технику са AE1/AE3, Cyclin E - и VEGF антителима.

Процена степена ангиогенезе ће се радити мерењем густине интратуморске микроциркулације (MVD), eng. "microvessel density", бројањем крвних судова у зони са њиховом највећом густином („врше тачке"). При томе ћемо користити упуства Weidner-a и сар (1992) о величини видног поља и начину бројања Места највеће густине крвних судова су одређена на малом микроскопском увеличању (x40). Након тога бројање појединачних крвних судова ће бити рађено на средњем микроскопском увеличању (x200). Средња вредност резултата добијених бројањем у 4 видна поља био би коначан резултат за испитаника. Након добијених података о броју крвних судова за сваког болесника понаособ, ће се израчунати медијана у односу на коју ће испитаници бити и подељени у две групе: пацијенти са ниским степеном ангиогенезе (број крвних судова у туморском ткиву

мањи или једнак вредности медијане) и болесници са високим степеном ангиогенезе (број крвних судова у туморском ткиву већи од вредности медијане).

За одређивање вредности експресије Cyclina E користила би се метода „X skora“, која се изражава процентуално на најмање 100, а најбоље 500, преко микрометарске мрежице, избројаних ћелија са следећим нивоима експресије: (-), (+), (++),(+++).

Вредност експресије Cyclina E би претстављала проценат имунореактивних ћелија. Затим би била одређена медијана и испитаници би такође били подељени у две групе: они са ниским степеном експресије (процент мањи или једнак вредности медијане) и они са високим степеном експресије Cyclina E (процент већи од вредности медијане).

Сви добијени подаци ће бити табеларно приказани и припремљени за статистичку обраду. Урадиће се статистичка анализа средњих вредности параметарским тестовима (Student-ov t -тест, Kruskal-Wallis-ov тест). Уколико се добију мале вредности примениће се непараметријски тестови (X^2 и Fisher-ов тест стварне вероватноће).Изабрани материјал ће бити разврстан у 6 група, а добијени резултати ће се потврдити тестом суме рангова (Mann-Whitney -тест). За потврду ће се урадити двосмерна анализа варијансе рангова (Friedman-ов тест). За све анализе ће бити корошћен софтверски пакет SPSS верзија 16. Добијени резултати ће се приказати табеларно и графички. .

Ц.Очекивани резултати и значај студије

VEGF је специфични митоген за ендотелне ћелије, а везује се за VEGF рецепторе који се искључиво налазе на ендотелним ћелијама и припадају фамилији гесептор tirozin kinaza (RTK). Комбинације рецептора и лиганда одређују фазе стварања крвних судова-од почетне пролиферације ендотела до стварања зрелих крвних судова. Обзиром да је један од циљева у терапији малигних болести и инхибиција ангиогенезе то инхибиција продукције VEGF-а , представља потенцијално значајан терапијски приступ.

За Cyclin E је доказана прогностичка улога у карциному дојке, међутим о његовој експресији и значају у тумора кератиноцитне генезе подаци у литератури су оскудни и контрадикторни.

Очекујемо да ће, резултати експресије Cyclina E и VEGF-а и њихове корелације са клиничко-патолошким статусом испитаника, помоћи:

1. Да се издвоје пацијенти са ниским ризиком за развој агресивне болести чиме би многи болесници били поштеђени од агресивне терапије и компликација насталих због ње.
2. Да се прецизније процени биолошко понашање тумора и у раном стадијуму болести препознају болесници са високим ризиком за појаву метастаза и/или рецидива.
- 3.Квантитативна анализа ангиогенезе поред дијагностичког има и терапијски значај због правовремене и адекватне употребе инхибитора ангиогенезе
- 4.Да се ближе дефинишу препоруке за минималну хируршку маргину потребну за високи проценат радикалности.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу постигнутих резултата на Докторским академским студијама-смер Онкологија и досадашњег научно-истраживачког рада, др Ивана Јоксимовић испуњава све услове, прописане Статутом Медицинског факултета и Законом о Универзитету, за израду докторске дисертације.

Предложено истраживање, са значајним узорком и комплексном методологијом представља студију, која ће омогућити модернији дијагностичко-терапијски приступ пацијентима са кератиноцитним неопролиферацијама.

Предложена тема је научно оправдана јер ће омогућити, прецизније сагледавање неопластичне трансформације кератиноцита и евалуацију прогностичког значаја Суclina E и VEGF-a за туморе кератиноцитне хистогенезе.

Због свега, напред наведеног, чланови Комисије сматрају да је тема ове докторске дисертације научно заснована и са задовољством предлажу Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, да докторанту др Ивани Јоксимовић одобри израду докторске дисертације под називом „ Експресија Суclin-a E - и VEGF-a у кератиноцитној карциногенези“

КОМИСИЈА:

1.Проф. др Небојша Арсенијевић-председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија

2.Проф. др Снежана Јанчић-члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Патолошка анатомија и Онкологија.

3.Проф. др Ивана Бинић-члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Дерматовенерологија

31.10.2009 год.
У Крагујевцу