

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/31, од 13.07.2016. године, именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Иванке Савић, под називом:

УТИЦАЈ МИКРОСРЕДИНЕ КОСТНЕ СРЖИ НА ИСХОД ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ

Чланови комисије су:

1. Проф. др Небојша Анђелковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Доц. др Јелена Била, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хематологија, члан

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Иванка Савић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Иванка Савић рођена је 26.01.1958. године у Новом Саду. Основну и средњу школу је завршила у Новом Саду са одличним успехом. Студије опште медицине на медицинском факултету уписала је школске 1976/77. Године и дипломирала 1983. Године са просечном оценом 8,96. Обавезан лекарски стаж обавила је на клиникама и

Институтима Медицинског факултета у Новом Саду, након чега је положила стручни испит. Од 1.02.1985. године до 1.03.1986. године у статусу лекара волонтера укључила се у рад Клинике за хематологију, Института за интерне болести. Од 1.марта 1986. Године налази се у сталном радном односу на Клиници за хематологију Института за интерне болести у звању асистента у васпитно образовном раду. 1988. Године одобрена је специјализација из интерне медицине, а специјалистички испит из интерне медицине положила је 1992. Године. Школске 1983/84. Године уписала је последипломске студије на Медицинском факултету у Новом Саду, а 1990. Године одбранила је магистарски рад под насловом “Хемореолошке промене у акутним леукемијама и њихов значај“. У току школске 1988/89 и 1989/90. Године била је професор теоријске наставе из предмета Хематологија у Медицинској школи у Новом Саду. 1994. Године завршила је супспецијализацију из хематологије. Укључена је у извођење теоријске и практичне наставе из предмета интерна медицина од 1986. До 1992. Године као асистент у васпитно образовном раду и од 1992. Године, након полагања специјалистичког испита и одбранемагистарског рада, као асистент, како студентима опште медицине и стоматологије, тако и студентима који студирају на енглеском језику. Аутор и коаутор је у преко 100 радова објављених у земљи и иностранству. У 40 радова је први или други аутор. Аутор је 10 штампаних и рецензираних радова. Учесник је у више пројеката од значаја за развој научних дисциплина, која се спроводе на Клиници за хематологију, Клиничког центра Војводине у Новом Саду. У 5 пројекта је главни истраживач, а тренутно је главни истраживач у 3 пројекта која се воде, која се изводе у Клиници за хематологију, КЦВ Војводине у Новом Саду, одобрених од стране FDA.

Након вршења функције шефа кабинета за лабораторијску дијагностику од 1998. До 2002. Године била је Начелник полуинтензивне јединице Клинике за хематологију од 2002. До 2011. године, од када је управник Клинике за хематологију, КЦ Војводине у Новом Саду. Учествује у раду Српског лекарског друштва и Дрштва лекара Војдине, Интернистичкој секцији ДЛВ, Секцији за хематологију, подпредседник Српске лимфомске групе, координатор је Српске мијеломске групе за Војводину, члан је Европске хематолошке асоцијације.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: УТИЦАЈ МИКРОСРЕДИНЕ КОСТНЕ СРЖИ НА ИСХОД ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ

Предмет: Најзначајније параметре микросредине костне сржи чине продукти чију секрецију врше ћелије строме и ендотела, малигни плазмцити и остеобласти, као што су интерлеукин 6 (IL-6), интерлеукин 1- β , инсулин фактор раста-1 (IGF-1), васкулоендотелни фактор раста (VEGF) и фибробластни фактор раста (FGF). Они имају про-ангиогенезни и про-апоптотички ефекат и дефинишу пролиферацију, преживљавање малигну плазмцита, али и резистенцију на примењену терапију. Познавање утицаја испитиваних параметара микросредине костне сржи, њиховог односа са параметрима основног дијагностичког панела, радиолошким и клиничким параметрима, могу помоћи у индивидуализацији терапијског приступа у болесника са мултиплим мијеломом

Хипотезе: Код болесника са симптоматским мултиплим мијеломом и лошим терапијским исходом постоји повећана експресија IL-6, IGF-1, VEGF, IL1-бета и FGF у костној сржи болесника са мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе. Постоји позитивна повезаност између експресије маркера про-ангиогенезне активности, као што су VEGF и FGF, и исхода лечења талидомитским режимима, а негативна повезаност са маркерима доминантним за анти-апоптотични ефекат (IL-6, IL-1 и IGF-1). Постоји позитивна повезаност експресије маркера про-апоптотичне активности, као што су IL-6, IL-1 и IGF-1, и исхода лечења бортезомибским режимима, а негативна повезаност са маркерима са доминантним анти-ангиогенезним ефектом (VEGF и FGF). Постоји негативна повезаност између патолошких вредности испитиваног основног дијагностичког панела, позитивне експресије испитиваних маркера микросредине костне сржи и постигнутог исхода лечења. Испитивани прогнозни параметри микросредине костне сржи могу помоћи у индивидуализацији терапијског приступа у болесника са мултиплим мијеломом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат објавио један рад у целини у часопису са SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Савић И, Поповић С. Клиничка ефикасност нових терапијских комбинација у лечењу болесника са релапсирајућим или рефрактарним мијеломом. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139:116-21. М23-3 бода.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Савремена литература указује да микрооколина костне сржи, независно, може да индукује малигну трансформацију нормалних плазмоцита уз присуство ћелијских фактора раста у микрооколини костне сржи, који утичу на њихово преживљавање и пролиферацију. Најзначајније параметре микрооколине костне сржи чине продукти стромалних и ендотелних ћелија малигну плазмоцита и остеобласта, као што су интерлеукин -6 (IL-6), интерлеукин-1 β , инсулински фактор раста 1 (IGF-1), васкулоендотелни фактор раста (VEGF) и фибробластни фактор раста (FGF). Они имају проангиогенезни и проапоптоични ефекат, дефинишући пролиферацију, преживљавање малигну плазмоцита, као и развој резистенције на примењену терапију у оболелих од мултиплом мијелома. Савремени терапијски модалитети у мултиплом мијелому имају за циљ, не само уништавање малигну плазмоцита, него и утицај на њихову интеракцију са микрооколином костне сржи.

Актуелни терапијски приступ лечењу, према бројним литературним подацима, подразумева примену имуномодулаторних лекова и лекова из групе инхибитора протеазома. Имуномодулаторни лекови, попут талидомида, имају мултипле механизме дејства у мултиплом мијелому, а најважнији је инхибиција ангиогенезе индуковане VEGF и FGF, те имуномодулација у циљу уништења малигну плазмоцита. Ефекат ових лекова се огледа у утицају на интерференцију адхезије малигну плазмоцита на стромалне ћелије и инхибицију цитокина који утичу на раст малигну плазмоцита уз додатни антиапоптоични ефекат. Бортезомиб, инхибитор протеазома, ензима неопходног за раст и преживљавање малигну ћелија, је други савремени терапијски модалитет, који се као основа комбиноване терапије користи у лечењу мултиплом мијелома. Специфичан начин дејства бортезомиба се огледа у инхибицији NF- κ B, који је неопходан за ћелијску пролиферацију, антиаптозу и развијања резистенције на терапију. NF- κ B је неопходан за функцију антиапоптоичних фактора попут IL-6, IL-1 и IGF-1.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Испитивањем основног, стандардизованог дијагностичког панела у крви, урину, костној сржи, те клиничких и радиолошких параметара у болесника са симптоматским мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе и након спроведених планираних шест циклуса терапије, као и параметара микросредине костне сржи у време постављања дијагнозе болести, те њихове међусобне повезаности, поставља се могућност будућег, адекватнијег, индивидуалног терапијског приступа болесницима са мултиплим мијеломом.

Циљ истраживања

1. Установити проценат експресије IL-6, IGF-1, IL1- β и FGF у костној сржи болесника са мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе.
2. Утврдити повезаност експресије појединих маркера микросредине са исходом лечења у групи болесника лечених талидомидским режимима.
3. Утврдити повезаност експресије појединих маркера микросредине са исходом лечења у групи болесника лечених са бортезомибским режимима.
4. Утврдити повезаност између испитиваног основног дијагностичког лабораторијског панела, процента експресије појединих маркера микросредине са постигнутим исходом лечења.
5. Дефинисати међу испитиваним параметрима микросредине костне сржи прогнозне параметре за одабир тј. индивидуализацију терапијског приступа у болесника са мултиплим мијеломом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Савремена литература указује да микросредина костне сржи може, независно, проузроковати малигну трансформацију нормалних плазмоцита, уз присуство ћелијских фактора раста у микросредини костне сржи, који утичу на њихово преживљавање и пролиферацију. Улога ћелија строме у мултиплом мијелому се огледа у постојању

промена у међусобном односу између малигнух плазмочита и микросредине. Међусобни однос плазмочита, ћелија строме и елемената екстраћелијске средине се одвија директно преко ћелијских рецептора и адхезионих молекула. У процесу адхезије плазмочита за ћелије строме важну улогу играју цитокини, хемокини и фактори раста, који активирају многе сигналне путеве као што су нуклеарни фактор капа В- (NF- κ B-nuclear factor kappa B) и повећавају експресију бројних анти-апоптотичних протеина на ћелијама строме и плазмочитима. Активација ових ћелија доводи до секреције IL- 6, VEGF и IGF-1, важних за пролиферацију, преживљавање малигнух плазмочита и развој резистенције на цитотерапију. Фактори попут FGF, TGF- β и IL-1, чију секрецију врше ћелије строме, утичу на раст малигнух плазмочита. Улога ћелија ендотела и ангиогенезе костне сржи у мултиплом мијелому је обележје ћелијског раста тумора и прогресије болести,. Овај процес је делимично регулисан про-ангиогенезним факторима, ослобођеним из плазмочита, ћелија строме и остеокласта. Најважнији су VEGF, FGF, IL-6, TNF α и хемокин IGF-1. Активност остеокласта и деструкција кости су под утицајем секреције IL-1, IL-6, IL-3 и TNF- α Остеобласти су додатни извор IL-6, обележеног као фактора раста малигнух плазмочита. Утицај екстраћелијске средине на развој мултиплог мијелома се огледа у улози IL-6 као кључног фактора раста и преживљавања малигнух плазмочита. Он се продукује од стране остеобласта, остеокласта и ћелија строме, а доводи, до транскрипције фактора NF- κ B у плазмочитима. Висок ниво IL-6 у серуму болесника са мијеломом корелира са лошом прогнозом и повећаним процентом пролиферишућих малигнух плазмочита у периферној крви. IGF-1, фактор карциногенезе, продукт микросредине костне сржи везује се за рецепторе на малигним плазмочитима. Ова интеракција доводи до баланса фактора удружених са апоптозом, и са друге стране инхибиције ћелијске смрти у мијелому. VEGF је про-ангиогенезни фактор удружен са прогресијом болести и лошом прогнозом. Његову секрецију врше ћелије строме и плазмочити под утицајем IL-6, FGF и TNF алфа присутних у микросредини костне сржи . Савремени облици лечења имају за циљ, не само уништавање малигнух плазмочита, него и утицај на њихов однос са микросредином костне сржи. Имуномодулаторни лекови, попут талидомида, имају вишеструке механизме дејства у мултиплом мијелому, а најважнији је инхибиција ангиогенезе индуковане FGF, те имуномодулација у циљу уништења малигнух плазмочита. Њихово дејство се огледа и у утицају на међусобни

однос адхезије малигнух плазмочита на ћелије строме и инхибицију цитокина који утичу на раст малигнух плазмочита, уз додатни апоптотични ефекат. Бортезомиб, инхибитор протеазома, ензима неопходног за раст и преживљавање малигнух ћелија, је други савремени вид лечења као основа комбиноване терапије у лечењу мултиплог мијелома. Специфичан начин дејства бортезомиба се огледа у инхибицији NF- κ B, који је неопходан за ћелијску пролиферацију, антиапоптозу и развијање резистенције на терапију. NF- κ B, је неопходан за индукцију антиапоптотичних фактора попут IL-6, IL-1 и IGF1 .

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Спроводиће се опсервациона, проспективна, клиничка студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијом ће бити обухваћено 60 болесника са мултиплим мијеломом који су хоспитализовани у Клиници за хематологију КЦ Војводине ради дијагностиковања и лечења мултиплог мијелома. Испитаници ће бити подељени у две групе: прву групу ће чинити 30 болесника лечених талидомидским режимом и другу групу 30 болесника лечених бортезомибским терапијским режимом, без старосног ограничења, оба пола, различите тежине болести према међународном бодовном систему (International Staging System-ISS) и Durie–Salomon критеријумима за опсежност туморске масе (IMWG-International Myeloma Working Group Criteria 2014). Временски период праћења популације болесника је 18 месеци.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени болесници са дијагностикованим симптоматским мултиплим мијеломом по препорукама IMWG 2014. Испитивани болесници ће бити третирани талидомидским или бортезомибским режимима сходно критеријумима IMWG 2014, што подразумева спровођење терапије болесника на основу следећих критеријума; А. Новодијагностиовани болесници са симптоматским мултиплим мијеломом који су млађи од 65 година и подобни за лечење високодозном хемиотерапијом и након тога аутологном трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе биће лечени: 1) хемиотерапијским комбинацијама са талидомидом (циклофосфамид, талидомид, дексаметазон- (CTD) протокол или талидомид, адриабластин и дексаметазон-(TAD) или

2) хемиотерапијским комбинацијама са бортезомибом (бортезомиб, талидомид и дексаметазон-VTD) протокол, циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон-(VCD) протокол или бортезомиб, адриабластин, дексаметазон- (PAD протокол). Терапијски избор зависи од индивидуалног профила болесника, прогностичких параметара, присуства бубрежног оштећења, коморбидитета, укључујући тромбофилије и друга тромбогена стања.

Б. Новодијагностиковани болесници са симптоматским мултиплим мијеломом старији од 65 година и болесници који нису подобни за лечење високодозном хемиотерапијом и аутологном трансплантацијом матичних ћелија хематопоезе биће лечени: 1) хемиотерапијским комбинацијама са талидомидом (мелфалан, талидомид, пронизон-MPT) протокол ,циклофосфамид, талидомид, дексаметазон- STD или 2) хемиотерапијским режимима са бортезомибом (мелфалан, пронизон, бортезомиб-MPV) протокол, циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон-(VCD) протокол или бортезомиб, талидомид, дексаметазон- (VTD) протокол). Критеријуми терапијског избора су идентични као у групи болесника под А.

2.7.4. Варијабле које ће се мерити у студији

У планираном испитивању ће се у 60 болесника са мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе извршити анализа налаза имунохистохемијским путем апликованих моноклонских антитела: анти IL-6, анти-IGF1, анти-VEGF, анти-IL-1-бета и анти-FGF, на калупима биоптата костне сржи. Наведена испитивања ће се вршити у цитопатолошкој лабораторији Бео-лаб у Београду. Трошкове истраживања сноси сам кандидат.

Биопсија костне сржи ће се радити у Клиници за хематологију КЦ Војводине иглама за једнократну употребу (Т-Lok Bone Marrow Biopsy Needle, 11ga x 6in, са каталожним бројем 111 288 32, произвођача Argone Medical Devices, Inc,1445 Flat Creek Road, Athens, TX75751 USA. Припрема биоптата костне сржи ће се изводити у лабораторији Завода за патологију, КЦ Војводине следећим поступком. Биопсијом добијени коштани цилиндар ће се декалцификовати у раствору 4% мравље киселине, а затим држати у 10% раствору формалина током 180 минута. Након тога, коштани цилиндар се ставља и чува у 70%-ном раствору алкохола током 90 минута. Следи

стављање и чување у три наврата по 90 минута коштаног цилиндра у 96%-тном раствору алкохола, након чега следи иста процедура у два наврата по 90 минута у 100% алкохолу. После процедуре која подразумева држање коштаных цилиндара у два наврата по 90 минута у течном ксилолу, следи обрада течним парафином у два наврата по 60 минута. На овај начин се добијају парафински калупи који се, ради даље употребе, секу микротомским ножем на сегменте дебљине 3-5 микрона. Биопсије костне сржи пре имунохистохемијске обраде се боје стандардним техникама (H/E, PAS, Giemsa и на ретикуларна влакна).

Имунохистохемија је хистолошки поступак идентификације неког антигена помоћу антитела и визуализационог система, које на себи носи пероксидазу или неки други фермент, који изазива промену боје новонасталих комплекса, па се лако могу уочити и доказати.

Имунохистохемијска анализа ће се радити по тзв. **Ultravision LP- HRP polymer** детекционој техници. Имунохистохемијска бојења врше се уз контролу квалитета и специфичности бојења применом позитивних и негативних контролних поступака, према пропозицијама UK NEQAS (engl. *UK National External Quality Assessment for Immunocytochemistry*).

Током процеса бојења препарата паралелно се боје и “позитивни“ и “негативни“ контролни узорци за потврду специфичности и квалитета имунохистохемијске методе. Као позитивна контрола у току имунохистохемијског бојења служе узорци ткива за која је раније сигурно утврђено да садрже антигене које је могуће визуелизовати примењеном методом. Ови пресеци се третирају на исти начин као и испитивани ткивни узорци. Негативну контролу (контрола реагенаса) представљају ткивни узорци на које се уместо примарних антитела апликује неимуни серум.

У 60 болесника са мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе и у време процењивања терапијског ефекта примењеног терапијског модалитета спровешће се испитивање основног панела лабораторијских дијагностичких тестова:

1. **Крв:** комплетна крва слика, комплетна анализа биохуморалног статуса- седиментација (SE), фибриноген, укупан и директни билирубин аспартат трансминаза (AST), аланин трансминаза (ALT), гама глутамил транспептидаза (GGT), алкална фосфатаза (ALP), уреа, креатинин, мокраћна киселина, креатинин клиренс, вредност гликемије, укупни

протеини, електрофореза серумских протеина са имунофиксацијом, ниво укупног и јонског калцијума, лактатна дехидрогеназа (LDH), бета 2 микроглобулин, С-реактивни протеин (CRP), нефелометријско одређивање концентрације имуноглобулина, испитивање основних параметара хемостазног механизма: активисано парцијално тромбoplastинско време (аРТТ), протромбинско време (РТ), тромбинско време (ТТ), време крварења, еуглобинска лиза коагулума. У болесника који су кандидати за терапију бортезомибским режимом, а у анамнези постоје подаци о тромбофилији или претходном тромбогеном стању, спровешће се допунска дијагностика хемостазних параметара: протеин С, резистенција на активисани протеин С (АРС-резистенција), антитромбин, ниво фолне киселине и нивоа хомоцистеина, молекуларне анализе методом ланчане полимеразе на присуство фактор V Лајден (Leiden) мутације, мутације гена за протромбин G20210A и мутације метил-тетра-хидро-фолат редуктазе (МТФНР), као и имунолошка испитивања: лупус антикоагуланс (LА), антикардиолипидска антитела (ANCA IgG и IgM), бета 2 гликопротеин (GPI IgM и IgG) применом ELISA методе.

2. Урин: 24-часовна протеинурија са електрофорезом и имунофиксацијом, одређивање Венте-Јонес протеинурије.

3. Костна срж: инфилтрација патолошким плазмочитима из аспириата и/или биоптата костне сржи. Аспирација костне сржи ће се радити иглама за једнократну употребу (Bone Marrow Aspiration Needle, 15gax2,688in, са каталошким бројем 110 83 197, произвођача Argone Medical Devices, Inc. 1445 Flat Creek Road, Athens, TX75751 USA).

4. Радиолошка испитивања: радиографија лобање, целе кичме, грудног коша и других костију.

5. Допунска испитивања: у случају негативности радиографског налаза, солитарног плазмочитома или сумње на индолентни мијелом: 1. СТ/MR и кичменог стуба и карлице, PET-СТ у случају сумње на индолентни мијелом или екстрamedуларну локализацију.

У свих болесника ће бити урађене и следеће претраге: ЕКГ, ЕХО срца, неуролошки преглед и преглед очног дна.

Наведена испитивања вршиће се у лабораторијама КЦ Војводине.

Независне варијабле су анализе експресије маркера проангиогенезне и проапоптотичне активности, а то су: интерлеукин 6 (IL-6), интерлеукин 1-бета (IL-1 β), инсулин фактор

раста-1 (IGF-1), васкулоендотелни фактор раста (VEGF) и фибробластни фактор раста (FGF).

Зависне варијабле су врсте терапијског исхода дефинисане према критеријумима IMWG 2014 као:

1. стабилна комплетна ремисија PLUS (CR PLUS);
2. комплетна ремисија (CR);
3. врло добра парцијална ремисија (VGPR);
4. парцијална ремисија (PR);
5. стабилна болест (SD);
6. прогресија болести-релапс и
7. клинички релапс.

Збуњујуће варијабле чине набројани сви елементи основног дијагностичког панела у крви и урину, костној сржи, радиографска испитивања и набројана допунска испитивања.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка за истраживање је израчуната узимајући у обзир вероватноћу грешке првог типа (алфа) од 0,05 и снагу студије од 0,8, поредећи групе међу собом према статистичком програму G*Power. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између две групе испитаника, утврђен је укупан број од 60 испитаника за планирано истраживање.

2.7.6. Статистичка анализа података

Статистичка анализа ће обухватити примену дескриптивних метода (уобичајени моменти и анализа фреквенције појаве), испитивање повезаности обележја (Pearsonov, Spearmanov test), као и табеле контингенције и Cramer-ovo V за непараметарска обележја.

Планира се примена компаративних статистичких метода (тестови типа студентовог t-теста и тестови типа H_1 квадрат теста за непараметарска обележја), док ће на бази селектованих најутицајнијих параметара бити анализирана мултипла логистичка регресија.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Функционални значај параметара микросредине костне сржи у болесника са мултиплим мијеломом и њихов утицај на пролиферацију малигног плазматског клона, прогресивни ток болести и на ефекат терапијских модалитета се налази у домену савремених хематолошких испитивања. Испитивање улога ћелија строме и ендотела, остеобласта и њихових секретационих фактора, попут IL-6, IL 1, FGF, VEGF и IGF 1 у болесника са мултиплим мијеломом, утицаја потврде степена њихове експресије, те познавање антио-ангиогенезног и анти-апоптотичног ефекта талидомида и бортезомиба и њихових комбинација је био основ за постављање циљева ове студије. Испитивањем основног, стандардизованог дијагностичког панела у крви, урину, костној сржи, те клиничких и радиолошких параметара у болесника са симптоматским мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе и након спроведених планираних шест циклуса терапије, као и параметара микросредине костне сржи у време постављања дијагнозе болести, те њихове међусобне повезаности, поставља се могућност будућег, адекватнијег, индивидуалног терапијског приступа болесницима са мултиплим мијеломом.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Функционални значај параметара микросредине костне сржи у болесника са мултиплим мијеломом и њихов утицај на пролиферацију малигног плазматског клона, прогресивни ток болести и на ефекат терапијских модалитета се налази у домену савремених хематолошких испитивања.

Испитивање улога ћелија строме и ендотела, остеобласта и њихових секретационих фактора, попут IL-6, IL -1, FGF, VEGF и IGF- 1 у болесника са мултиплим мијеломом, утицаја потврде степена њихове експресије, те познавање антио-ангиогенезног и анти-апоптотичног ефекта талидомида и бортезомиба и њихових комбинација је био основ за постављање циљева ове студије.

У планираном испитивању ће се у 60 болесника са мултиплим мијеломом у време постављања дијагнозе извршити лабораторијске анализе крви, урина, анализа налаза имунохистохемијским путем апликованих моноклонских антитела: анти IL-6, анти-IGF1, анти-VEGF, анти-IL-1-β и анти-FGF, на калупима биоптата костне сржи, као и радиолошка и допунска испитивања.

Познавање утицаја испитиваних параметара микросредине костне сржи, њиховог односа са параметрима основног дијагностичког панела, радиолошким и клиничким параметрима, могу помоћи у индивидуализацији терапијског приступа у болесника са мултиплим мијеломом.

3. Предлог ментора

Проф. др Ивана Урошевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Новом Саду за уже научне области интерна медицина, хематологија. 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

1. Savic A., Kvrđić V., Rajić N., **Urosevic I.**, Kovacevic D., Percic I., Popovic S. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia Research* 2012;36 (4):479-82.
2. **Urosević I.**, Perčić I., Knezevic A., Savic A., Savic I. Massive right sided colon diverticular bleeding complicated by the transfusion related acute lung injury. *Central European journal of Medicine* 2012;7 (6):716-9.
3. Savic A., Cemerekic-Martinovic V., Dovat S., Rajić N., **Urosevic I.**, Sekulic B., Kvrđić V., Popovic S. Angiogenesis and survival in patients with myelodysplastic syndrome. *Pathology and Oncology research* 2012;18(3):681-90.
4. Milosevic I., Popovic S., **Urosevic I.** Fluorescence in situ hybridization in hematology. *Vojnosanitetski pregled* 2012;69 (11):986-93.
5. Urosevic M., Lako B., Milanov D., **Urosevic I.**, Aurich Ch. Results of bacteriological and cytological examinations of the endometrium of subfertile mares in stud farms in Serbia. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 2010; 123 (9-10):365-68.

4. Научна област дисертације

Медицина; интерна медицина, хематологија

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Небојша Анђелковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Доц. др Јелена Била, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хематологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Иванка Савић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу базираном на идентификацији и аналитичком приступу познавања утицаја испитиваних параметара микросредине костне сржи, њиховог односа са параметрима основног дијагностичког панела, радиолошким и клиничким параметрима, на индивидуализацију терапијског приступа у болесника са мултиплим мијеломом.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Иванке Савић**, урађена под менторством проф. др Иване Урошевић бити од великог научног и практичног значаја.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Иванке Савић** под називом „УТИЦАЈ МИКРОСРЕДИНЕ КОСТНЕ СРЖИ НА ИСХОД ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА СА МУЛТИПЛИМ МИЈЕЛОМОМ“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Доц. др Светлана Ђукић,
доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област
Интерна медицина, члан

Доц. др Јелена Била,
доцент Медицинског Факултета Унивезитета
у Београду за ужу научну област Хематологија,члан

13.8.2016.Крагујевац