

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 15.10.2019.			
Орг.јед.	Број	Повод	Вредност
05	12075/1-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-716/48 од 16.09.2019. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Оливере Стојадиновић, под називом: **"Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса"**

Чланови комисије су:

1. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
4. Проф. др Дејан Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
5. Доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, 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

Оливера Стојадиновић је рођена 12.26.1972. године у Бољевцу. У родном граду је завршила основну школу а затим природно математички смер Гимназије у Зајечару.

Основне студије медицине је уписала школске 1992-1993. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, и дипломирала. Након завршених основних студија медицине од 2002. до 2005. године је као *Postdoctoral Research Fellow, Senior Research Fellow* и *Associate Scientist*, радила на NYU School of Medicine а од 2005-2006 у Болници за специјалну хирургију у Њу Јорку. Радила је као *Research Assistant Professor* од 2009-2016 на Департману за Дерматологију и кожно хирургију Универзитета у Мајамију. Internship на Департману хирургије је завршила од 2016. до 2017. године. Тренутно је на последњој години специјализације из Дерматологије и кожне хирургије на Универзитету у Мајамију.

Кандидат има преко 60 објављених публикација у научним часописима, рецензент је у многобројним научним часописима и активни је члан *Wound Healing Society, Society for Investigative Dermatology* и *American Academy of Dermatology*.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Улога локалне нишеепидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса"

Предмет: Истраживање фактора повезаних са настанком и развојем хроничних венских улцерација.

Хипотеза: Исцрпљење епидермалних матичних ћелија у непосредној близини обода хроничних венских улцера има за последицу активацију гена који стимулишу пролиферацију кератиноцита, смањен потенцијал за њихову миграцију и немогућност зарастања рана

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Оливера Стојадиновић је објавила рад у целини у часопису категорије М21 у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Stojadinovic O, Pastar I, Nusbaum AG, Vukelic S, Krzyzanowska A, Tomic-Canic M.** Deregulation of epidermal stem cell niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):220-227.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Епидермис сачињава спољашњи слој коже чија је улога у формирању и одржавању баријере тј. заштите од утицаја околне средине, спречавању губитка воде, у одржавању хомеостазе, зарастању рана и рестаурацији баријере.

Обнављање и хомеостаза коже зависе од популације епидермалних матичних ћелија (енгл. *Epidermal Stem Cells*, ESC) чија су активност и судбина регулисани специфичностима микроокружења. У здравој кожи, популација матичних ћелија одржава се у стању мировања, што ове ћелије штити од нежељених и непотребних деоба и диференцијације што би неминовно смањило њихов резервоар. До данас, су дефинисане локације три нише ESC: фоликул длаке, основа лојних жлезда и базални слој интерфоликуларног епидермиса. Ове ћелије имају способност самообнављања и диференцијације, што доприноси хомеостази и очувању целовитости епидермиса.

У одговору на повреду (прекид континуитета) епидермиса, ESC интерфоликуларног епидермиса и фоликула длаке отпочињу пролиферацију да би ћерке ћелије мигрирале и реепителизовале дефект. Предходна истраживања су показала да матичне ћелије пореклом из фоликула длаке нису неопходне у процесу реепителизације акутних рана јер се затварање рана вероватно постиже регрутовањем епидермалних ћелија из интерфоликуларног епидермиса. Новији докази подржавају ово запажање. У интерфоликуларном епидермису, је показана хијерархија прогенитора указујући да матичне ћелије које се споро деле, а не оне ћелије које су уј транзиторно деоби, те које дугорочно обезбеђују зацељење оштећеног ткива. Из свега наведеног може се закључити да је присуство функционалних матичних ћелија пореклом из интерфоликуларног епидермиса и фоликула длаке, од суштинског значаја за зарастање великих рана као што су венски улкуси.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Резултати планираног истраживања би у значајној мери допринели разумевању улоге матичних ћелија у настанку и развоју венских улкуса.

Циљ студије

Основни циљ ове студије је да се истраже фактори повезани са настанком и развојем хроничних венских улцерација.

У складу са општим циљем постављени су следећи задатци:

1. Утврдити профил експресије гена у узорцима коже са обода хроничних венских улцерација и упоредити са експресијом гена у здравој кожи у циљу проналажења гена који су различито регулисани.
2. Испитати експресију маркера карактеристичних за матичне ћелије у оквиру интерфоликуларног епидермиса.
3. Утврдити профил експресије гена одговорних за одржавање популације матичних ћелија фоликула длаке у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улцера.

4. Испитати експресију компоненти сигналног пута WNT у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улцера.
5. Обавити морфолошку анализу и испитати присуство фоликула длаке у узорцима ткива узетих са обода хроничних венских улцера.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Показано је да матичне ћелије пореклом из фоликула длаке могу имати терапеутску примену. Регенеративна терапија матичним ћелијама је од изузетне важности у третману хроничних рана поготово ако се има у виду да је примена фактора раста и трансплантације коже у чак 50% хроничних рана које перзистирају дуже од годину дана непримењива. Терапеутска улога ESC је показана недавно у клиничкој пилот студији, где су фоликули длаке пореклом са главе аутологно трансплантирани на доње експерименте убрзали епителизацију венских улкуса. Све ово јасно указује на потребу истраживања улоге матичних ћелија у зарастању хроничних рана и откривања регулаторних механизма који би допринели развијању нових терапијских метода у лечењу овог облика рана.

У предходним истраживањима показано је да кератиноцити на ободу венских улцерација хиперпролиферишу али не могу да обезбеде адекватно зарастање рана, што указује на поремећај у регулацији ESC. Клиничком опсервацијом се јасно уочава одсуство длака у околини хроничних рана, што је навело на размишљање и формулисање хипотезе да је пул епидермалних матичних ћелија по ободима хроничних венских улкуса смањен. Како би се ово испитало у овој студији ће бити анализирана експресија одабраних маркера ESC у узорцима ткива сакупљеном од пацијената оболелих од хроничних венских улцера. Ти гени су: C-MYC, кератин 15, LRIG1 (енгл. *Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains protein1*, LRIG1), BMPR1A (енгл. *Bone morphogenetic protein receptor type1A*, BMPR1A), GATA3 (енгл. *GATA binding protein 3*, GATA3), ID2 и ID4 (енгл. *Inhibitors of DNA-binding protein 2 и 4*, ID2, ID4). До сада није познато каква је експресија ових гена у ћелијама са обода хроничних венских улкуса и у ту сврху биће урађена клиничка студија на 15 пацијената а експресија поменутих гена биће упоређена са експресијом у узорцима здраве коже. Добијена сазнања ће у значајној мери допринети разумевању улоге матичних ћелија у настанку и развоју венских улкуса.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

У овој тези биће спроведена експериментална студија на материјалу хуманог порекла

2.7.2. Популација која се истражује

У ову студију биће укључени пацијенти са хроничним венским улкусима као и случајно одабрани здрави пацијенти чија нормална кожа добијена након редукционе абдоминопластике и мамопластике ће служити као контрола.

2.7.3. Узорковање

Сви узорци ткива биће прикупљени уз писану сагласност испитаника и дозволу етичког комитета према прописаним правилима. Одабир контролних пацијената ће бити случајан док ће одабир пацијената са хроничним венским улцерима бити такав да добијена ткива имају хиперпролиферативни, хиперкератотични и паракератотични епидермис типичан за ивице хроничних рана. У анализу ће бити укључени пацијенти оба пола који болују од венских улцера.

Здрава хумана кожа- С обзиром на потешкоће у прикупљању узорка коже доњих екстремита особа са здравом кожом, која је у транслационој медицини чест проблем, у овом истраживању биће коришћени узорци коже добијене током редукционе мамопластике и абдоминопластике.

Узорци ће бити узимани према прописаном протоколу. Епидермис и дермис сваког узорка биће сачувани у RNA later агенсу ради изолације RNA, замрзнути ради касније изолације протеина или сачувани у OCT-у или парафину за имунохистохемијску анализу.

Венски улцери- У оквиру ове студије биће коришћени узорци коже са обода венских улцера пореклом од пацијената, приликом хирушке обраде ране. Пре биопсије сваке ране кожа око улцерације ће бити очишћена Бетадином. Добијени узорци коже венских улцера биће припремљени на следећи начин: део ткива ће бити имбедован у OCT-у и затим смрзнут у течном азоту, део ткива ће бити сачуван у формалину за даље процесовање и имбедовање у парафин, а део ткива ће бити замрзнут за изолацију протеина или сачуван у RNK later агенсу за будућу изолацију RNK.

У овој студији резултати микрочипа биће очитани помоћу *Agilent Gene Array Scanner (Hewlett-Packard)*. Необрађени подаци ће потом бити анализирани коришћењем *Genespring 13* софтвера. Анализа *GeneChip* плочица извешће се коришћењем *Affimetrix* програма и *Genespring* софтвера који садржи низ сложених поступака. Основни квантитативни податак који се добија анализом је вредност интензитета сигнала која је пропорционална колични транскрипта у испитиваном узорку. Разлике у нивоу експресије гена између два узорка откривају се и квантификују поређењем вредности интензитета сигнала проба на чип плочици са којима су хибридувани испитивани узорци. Једна плочица притом се означава као експериментална, а друга као основна. Пре поређења потребно је нормализовати плочице због могућих техничких и биолошких фактора насталих током експеримената. Технички фактори који могу утицати на разлике су квантитет и квалитет означене хибридуване РНК, разлике у реагенсима, бојењу и

руковању плочицом. Биолошки фактори који могу утицати на резултате произлазе углавном из разлика у генетској предиспозицији, дужини трајања улцерације, итд. Пажљивим планирањем експеримената, стандардизовањем протокола за обележавање, хибридизацију и нормализацију, споменуте разлике ће се значајно смањити. У овом раду биће коришћени стандардни експериментални протоколи, а експерименти ће бити рађени симултано (хумана кожа и кожа са обода венских улцера). У *Affimetrix* сугерисаним протоколима, као што је MAS5 (*MicroArray Suite*), нормализација се изводи прерачунавањем уз коришћење групе проба које представљају гене са већ познатим сигналом и који је једнак у свим ћелијама (енгл. *Housekeeping genes*). Приликом прерачунавања вредности интензитета група проба, (један ген на плочици је представљен са више различитих проба), контролне и експерименталне плочице постављају се на исту циљну вредност интензитета (енгл. *target intensity*) која најчешће износи 100. Упоредивање сигнала изводи се помоћу поступка којим се рачуна износ вредности интензитета сигнала група проба на две различите групе плочица, а биће приказана као однос експресије (енгл. *expression ratio*), однос промене (енгл. *fold change*) као и логаритамска вредност односа експресије (енгл. *log2 expression ratio*), при чему ће се користити логаритам 2.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Варијабле која се мере су експресија гена у узорцима ткива пореклом од здравих контрола и од пацијената са хроничним венским улкусима.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о нивоу експресије ID4 анализираних qRT-PCR-ом у нормалном и туморском ткиву у студији сличног дизајна (15). Студијски узорак је израчунат узимајући вредност за алфа 0.05 и за снагу студије 0.8 за *Student*-ов *t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број узорака према групама и он износи 11 за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student*-ов *t* тест за два независна узорка) између две групе испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка обрада података

У овој студији биће коришћени Студентов *t*-тест расподеле, који је најчешће коришћен статистички тест за поређење два сета резултата у циљу одређивања статистичке значајности њихове међусобне разлике. Поређење експресије одабраних гена

биће приказано графички, и то тако да ће се просечан ниво експресије гена у групи оболелих поредити са просечним нивоом експресије у групи здравих узорака ткива при чему ће бити израчунате средња вредност, стандардна грешка и девијација за испитиване параметре. Резултати ће бити представљени као средња вредност \pm стандардна девијација. Овакав вид анализе и приказа биће коришћен за сваки одабрани ген посебно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Тема истраживања ове тезе обухватиће анализу ткива пореклом од пацијената са хроничним венским улцерима у циљу идентификације промене у експресији гена, а посебно оних гена који карактеришу судбину епидермалних матичних ћелија. Очекује се да добијени резултати укажу да губитак регулације функције епидермалних матичних ћелија може утицати на убрзан ћелијски циклус и трошење популације матичних ћелија, што затим доприноси настанку хиперпролиферативног епидермиса карактеристичног за обод хроничних венских улцера. Ово ће бити прво истраживање које ће описати корелацију између поремећених сигналних путева који регулишу опстанак матичних ћелија и губитка популације матичних ћелија у ободима хиперпролиферативних венских улцера. Добијени резултати ће обезбедити основу за даље клиничке студије које ће омогућити тестирање нових терапеутика у циљу успостављања нише матичних ћелија које ће обезбедити повратак епидермиса у нормално, функционално стање. Добијени резултати могу такође допринети имплементацији терапије матичним ћелијама и успостављању стратегије регенеративне медицине за лечење хроничних венских улцера.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Епидермис непрекидно обнављају епидермалне матичне ћелије које се налазе у базалном слоју коже и фоликулу длаке. Ове ћелије учествују у хомеостази коже и зарастању рана. Код хроничних венских улцерација, кератиноцити лоцирани по ободу промене су измењени и не могу да обезбеде зарастање.

У овом раду биће анализирана експресија маркера матичних ћелија коже на ободу хроничних венских улцера методом микрочипа. Ова метода подразумева изолацију RNA из ткива и анализу експресије гена на комерцијално доступном чипу који садржи кратке сегменте одабраних гена и заснива се на хибридизацији cDNA са флуоресцентно обележеним пробама. Квантификација сигнала на основу кога се процењује ниво експресије гена анализира се софтверски. Добијени резултати за одабрани сет гена биће анализирани методом квантитативног PCR-а у реалном времену.

У предходним истраживањима показано је да кератиноцити на ободу венских улцерација хиперпролиферишу али не могу да обезбеде адекватно зарастање рана. Ова истраживања су навела на формулисање хипотезе да је популација матичних ћелија коже у хроничним венским улцерима осиромашена. У овој тези биће анализирана експресија гена у узорцима ткива пореклом од петоро пацијената оболелих од венских улцерација

„микрочип“ техником. Очекује се да буде идентификована смањена експресија гена карактеристичних за епидермалне матичне ћелије. Резултати ће бити потврђени на још 10 узорака венских улцера, што би указало на потврду хипотезе да је популација матичних ћелија осиромашена на ободима венских улцера.

Губитак епидермалних матичних ћелија на ободима венских улцера има за последицу активацију гена који стимулишу пролиферацију кератиноцита, што утиче на смањење миграције и отежава зарастање рана.

3. Предлог ментора

За коменторе се предлажу Проф. др Марјана Томић-Цанић, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA, и Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија. Предложени наставници 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 у вези са темом докторске дисертације:

Проф. др Марјана Томић- Цанић

1. Jozic I, Sawaya AP, Pastar I, Head CR, Wong LL, Glinos GD, Wikramanayake TC, Brem H, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Pharmacological and Genetic Inhibition of Caveolin-1 Promotes Epithelialization and Wound Closure. *Molecular Therapy* 2019; doi. 10.1016/j.ymthe.2019.07.016
2. Sawaya AP, Pastar I, Stojadinovic O, Lazovic S, Davis SC, GJ, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Topical mevastatin promotes wound healing by inhibiting the transcription factor c-Myc via the glucocorticoid receptor and the long non-coding RNA Gas5. *J Biol Chem.* 2018; 293(4): 1439–1449.
3. Ramirez HA, Pastar I, Jozic I, Stojadinovic O, Stone RC, Ojeh N, Gil J, Davis SC, Kirsner RS, Tomic-Canic M. Staphylococcus aureus Triggers Induction of miR-15B-5P to Diminish DNA Repair and Deregulate Inflammatory Response in Diabetic Foot Ulcers. *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):1187-1196.
4. Hamdan S, Pastar I, Drakulich S, Dikici E, Tomic-Canic M, Deo S, Daunert S. Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications. *ACS Cent Sci.* 2017;3(3):163-175.
5. Ojeh N, Akgül B, Tomic-Canic M, Philpott M, Navsaria H. In vitro skin models to study epithelial regeneration from the hair follicle. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174389.

6. Glinos GD, Verne SH, Aldahan AS, Liang L, Nouri K, Elliot S, Glassberg M, Cabrera DeBuc D, Koru-Sengul T, Tomic-Canic M, Pastar I. Optical coherence tomography for assessment of epithelialization in a human ex vivo wound model. *Wound Repair Regen.* 2017;25(6):1017-1026.
7. Stojadinovic O, Pastar I, Nusbaum AG, Vukelic S, Krzyzanowska A, Tomic-Canic M. Deregulation of epidermal stem cell niche contributes to pathogenesis of nonhealing venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 2014;22(2):220-227.

Проф. др Небојша Арсенијевић

1. Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Therapeutic potential of amniotic fluid derived mesenchymal stem cells based on their differentiation capacity and immunomodulatory properties. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019. doi: 10.2174/1574888X14666190222201749.
2. Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Jovicic N, Acovic A, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury. *Liver Transpl* 2018;24(5):687-702.
3. Markovic BS, Kanjevac T, Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Involved in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Bowel Diseases. *Stem Cell Rev* 2018;14(2):153-165.
4. Nikolic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Randall Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M, Volarevic V. Intraperitoneal administration of mesenchymal stem cells ameliorates acute dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing dendritic cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 100:426-432.
5. Gazdic M, Simovic Markovic B, Vucicevic L, Nikolic T, Djonov V, Arsenijevic N, Trajkovic V, Lukic ML, Volarevic V. Mesenchymal stem cells protect from acute liver injury by attenuating hepatotoxicity of liver NKT cells in iNOS and IDO dependent manner. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(2):e1173-e1185.
6. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, Armstrong L, Djonov V, Lako M, Stojkovic M. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *Int J Med Sci* 2018;15(1):36-45.
7. Volarevic V, Gazdic M, Simovic Markovic B, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N. Mesenchymal stem cell-derived factors: Immuno-modulatory effects and therapeutic potential. *Biofactors* 2017;43(5):633-644.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Имунологија, инфекција и инфламација.

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
4. Проф. др Дејан Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
5. Доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, члан

Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикованог рада Оливере Стојадиновић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

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 утврди факторе повезане са настанком и развојем хроничних венских улцерација.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Оливере Стојадиновић под називом **"Улога локалне нише епидермалних матичних ћелија у настанку и развоју хроничних венских улкуса"** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

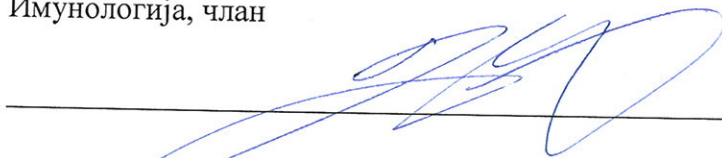
1. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник



2. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



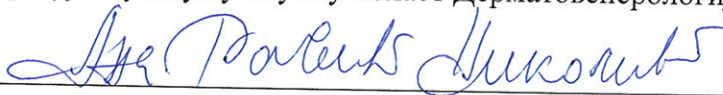
3. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан



4. Проф. др Дејан Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



5. Доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија, члан



У Крагујевцу, 03.10.2019.