

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно – научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета Медицинских наука у Крагујевцу број 01-13901/3-4 од 25.12. 2013., године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Велимира Милошевића, под називом:

**„КОРЕЛАЦИЈА ЕКСПРЕСИЈЕ ЛЕПТИН РЕЦЕПТОРА СА ПРОЛИФЕРАЦИЈОМ, НЕОАНГИОГЕНЕЗОМ И СЕКРЕЦИЈОМ МУЦИНА У КОЛОРЕКТАЛНОМ АДЕНОКАРЦИНОМУ“**

На основу одлуке Већа предложена Комисија у саставу:

**1. доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, председник

**2. доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

**3. доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

подноси Наставно-научном већу Факултета следећи:

**Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

**2.1. Биографија кандидата**

Мр. сци. др Велимир Милошевић је рођен 13.3.1975 у Подгорици, где је са одличним успехом завршио основну школу и Гимназију. Медицински факултет у

Београду је завршио 2000. године са просечном оценом 9,3. Јуна 2002. године је уписао специјализацију из Интерне медицине на Медицинском факултету у Београду и започео рад у Клиничком центру Црне Горе (КЦЦГ) на Интерној клиници. Године 2005. је магистрирао на Медицинском факултету у Крагујевцу. У јунском испитном року 2006. године је положио специјалистички испит из Интерне медицине са највећом оценом, а новембра исте године је уписао субспецијализацију из Гастроентерохепатологије на Медицинском факултету у Београду. Усмени субспецијалистички испит положио је крајем 2007., а субспецијалистички рад је, такође са највећом оценом, одбранио октобра 2008. Годину 2011. је провео у Поликлиници Gemelli у Риму, где је у «hands on training» програму обучен за извођење ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије (ЕРЦП) и других напредних ендоскопских техника, под менторством професора Гвида Костамање (Guido Costamagna). Запослен је на одељењу Гастроентерохепатологије КЦЦГ, где свакодневно изводи дијагностичке и терапијске ендоскопске процедуре из домена болести дигестивне цеви, жучних водова и панкреаса. Поред тога др Милошевић је и сарадник на Медицинском факултету у Подгорици на предмету Интерна медицина. Аутор је више радова објављених у домаћим и иностраним часописима, а имао је презентације и био предавач на домаћим и међународним стручним скуповима. Течно говори енглески и италијански језик. Активно користи рачунар и интернет. Ожењен је, отац кћерке Софије.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов: „КОРЕЛАЦИЈА ЕКСПРЕСИЈЕ ЛЕПТИН РЕЦЕПТОРА СА ПРОЛИФЕРАЦИЈОМ, НЕОАНГИОГЕНЕЗОМ И СЕКРЕЦИЈОМ МУЦИНА У КОЛОРЕКТАЛНОМ АДЕНОКАРЦИНОМУ“**

**Предмет:** Предмет ове студије је да се испита корелација експресије лептин рецептора и пролиферације, неоангиогенезе и секреције муцина у колоректалном аденокарциному, као и да њихова повезаност са класичним прогностичким

параметрима (пол, старост, локализација и величина тумора, степен хистолошке диференцијације, стадијум по *Astler-Coller*-у).

**Хипотеза:** Експресија лептин рецептора је у позитивној корелацији са експресијом маркера Ki67, CD105 и са хиперсекрецијом ембрионалних сијаломуцина у колоректалном аденокарциному. Повишена експресија лептинских рецептора је у позитивној корелацији са метастатским потенцијалом колоректалног карцинома.

### **2.3. Подобност кандидата**

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

**Milošević VS, Vukmirović F, Jančić S, Smolović B, Knežević V, Đuranović SP:** Correlation between endoscopy, pathohistology and quality of life in patients with of gastroesophageal reflux disease- single center experience from Montenegro. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2011; 11(1): S86 -S89 (M23)

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Потврђено је да гојазне особе имају 1,5-3,5 пута већи ризик за настанак колоректалног карцинома у поређењу са нормално ухрањеним особама, а процењује се да је 15-45% смртних случајева у Европи последица гојазности.

Кључни молекул у развоју гојазности је лептин, продукт гена гојазности (*ob*-гена), пептид од 16кДа, који примарно секретују адипоцити. Главна функција лептина је регулација утрошка енергије и апетита. Експериментално је показано да недостатак лептина код мишева са мутацијом гена који кодира лептин или одсуство функционалног лептинског рецептора (*db/db* мишеви) резултира не само гојазношћу, већ и другим придруженим метаболичким болестима као што је нпр. инсулинска резистенција. Лептин делује преко својих рецептора (*ObR*), који припадају првој класи рецептора цитокинске фамилије који су идентификовани као трансмембрански протеини са мултиплим изоформама.

Експресија лептина и лептинских рецептора је регистрована у различитим ткивима, а при томе је истакнуто да лептин стимулише пролиферацију различитих малигних ћелија. Поред тога, постоји више доказа да лептин има важну улогу у инвазивности тумора, метастазирању, ангиогенези и резистенцији на хемотерапију. Показано је да се лептински рецептори експримирају на ендотелним ћелијама и адипоцитима, а лептин повећава и пролиферацију малигних ћелија карцинома дојке, езофагуса, желуца, колона и простате. У карциному простате и ендометријума утврђено је да лептин не само да промовише пролиферацију, већ стимулише и инвазивност и миграцију малигних ћелија. На основу свих ових извештаја се сугерише да лептин служи као мултифункционални фактор раста у канцерогенези и да промовише агресивнији фенотип карцинома.

Осим убрзане пролиферације малигних ћелија и неоангиогенезе, карциногенезу колона карактеришу и квантитативне и квалитативне измене епителних муцина. У литератури је усаглашен став да постоји позитивна корелација између малигног потенцијала диферентованог колоректалног карцинома и секреције ембрионалних сијаломуцина. Постоји мишљење да се, у случају хиперсекреције и појачане експресије сијаломуцина, смањује адхезивност малигних ћелија па је олакшана инфилтрација зида колона и рано метастазирање, али су подаци у литератури о утицају лептинских рецептора (ObR) на секрецију муцина изузетно оскудни.

До сада није публикована ниједна студија у којој је испитивана експресија лептин рецептора у корелацији са Ki67, ендоглином и секрецијом муцина.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

### **А. Значај истраживања**

1. Доказивањем значајног нивоа експресије лептинских рецептора (ObR), пролиферативног нуклеарног антигена, степена неоангиогенезе и секреције ембрионалних сијаломуцина је могуће издвојити болеснике са високим ризиком за прогресију малигне болести, што је од великог значаја за постоперативни третман пацијената са колоректалним карциномом А и В<sub>1</sub> стадијума по Astler-Coller-овом класификационом систему.

2. Идентификација прогностичких параметара пружа могућност индивидуализације антитуморског третмана, са постоперативном применом антагониста лептинских рецептора. Тиме би се отвориле нове перспективе превенције и терапије.

## **Б. Циљеви**

Основни циљ овог истраживања је испитивање повезаности експресије лептинских рецептора са експресијом маркера пролиферације (Ki67), неоангиогенезе (CD105) и секрецијом муцина у аденокарциному колона. У складу са овим основним циљем постављени су следећи задаци:

1. Анализа експресије лептинских рецептора (ObR) у исечцима ткива аденокарцинома колона и корелација те експресије са класичним прогностичким параметрима (пол, старост, локализација и величина тумора, степен хистолошке диференцијације, стадијум по *Astler-Coller-y*).

2. Квалитативна и семиквантитативна хистохемијска анализа секреције неутралних (фуко-), слабо-киселих (сијало-) и јако-киселих (сулфо-) муцина и корелација ових вредности са експресијом лептинских рецептора (ObR).

3. Анализа експресије маркера пролиферације Ki67 и маркера неоангиогенезе ендоглина (CD105) у туморском ткиву и перитуморској строми и корелација ових вредности са експресијом лептинских рецептора (ObR).

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Гојазност је добро познати фактор ризика за настанак колоректалног карцинома и удружена је са повишеним нивоом лептина. Лептин је укључен у регулацију неоангиогенезе, једног од кључних процеса у патогенези тумора, а недавне студије показале су и да стимулише пролиферацију туморских ћелија колоректалног карцинома. Експерименталне и епидемиолошке студије указале су на могући значај улоге лептина и лептинских рецептора у канцерогенези ове неопластичне болести, која је једна од водећих по стопи морбидитета и морталитета.

Бројна истраживања показала су да различита туморска ткива одговарају на лептин и експримирају функционалне лептинске рецепторе (ObR). Активација ObR и нисходна активација вишеструких сигналних каскадних путева стимулише ћелијски раст, трансформацију и преживљавање. У бројним туморима уочена је коекспресија лептина и ObR, што указује на аутокрину стимулацију туморских ћелија лептином, за коју се претпоставља да је покренута условима хипоксије. Недавна студија указала је на директну корелацију нивоа експресије лептина, лептинских рецептора и микроваскуларне густине код колоректалног карцинома. Микроваскуларна густина значајан је показатељ раста, инвазије и појаве метастаза код пацијената са колоректалним карциномом.

У слузокожи гастроинтестиналног тракта лептин учествује у контроли локалног запаљенског одговора повећањем активности циклооксигеназе и појачавањем секреције муцина. У пехарастим ћелијама колона лептин повећава продукцију муцина активацијом протеин киназе C и фосфатидилинозитол 3-киназа зависних сигналних путева. Резултати скорашњих студија су указали на значај утицаја лептина на продукцију муцина у канцерогенези колоректалног карцинома. Молекуларни механизми реализације овог утицаја још увек нису у потпуности расветљени.

## **2.7. Методе истраживања**

Планирана је ретроспективна судија у коју ће бити укључено 75 узорака примарног колоректалног аденокарцинома и 75 узорака здраве слузнице колона. За истраживање ћемо користити оперативни материјал Хируршке клинике Клиничког Центра Црне Горе (КЦЦГ) добијен ресекцијом колоректалног тумора у периоду од јануара 2010. до децембра 2012. године. У Институту за патологију КЦЦГ, према устаљеном протоколу, од сваког оперативног препарата, у зависности од величине тумора, узимаћемо од 5 до 15 биопсија, укључујући и по 2-3 биопсије околног здравог ткива колона. Након класичне фиксације у 4% неутралном пуферизованом раствору формалдехида, биопсијски материјал ће се рутински обрађивати у

аутотехнику, калупити у парафинске блокове и архивирати по припадности свом патохистолошком случају.

Са парафинских блокова, 75 оперисаних болесника, би се правили резови дебљине 3-4µ на којима би се примениле следеће методе:

- Рутинска Хематоксилин-Еозин метода (H&E), на основу које би добили информације о хистопатолошком типу тумора, хистолошком градусу тумора, дубини инвазије, инвазији лимфних судова, ангиоинвазији, перинеуралној инвазији, инфламацијском инфилтрату, дезмоплазији и некрози.
- Хистохемијска АВ-PAS (Alcian Blue-Periodic Acid Schiff) метода за диференцијацију неутралних од киселих муцина, при чему се неутрални муцини боје пурпурно црвено, а кисели тиркизно плаво.
- Хистохемијска НИД-АВ (pH 2,5) (High Iron Diamine-Alcian Blue) метода за диференцијацију слабо киселих, интестиналних сијаломуцина, од јако киселих, колонских сулфомуцина. Сијаломуцине боји АВ pH 2,5 тиркизно плаво, док НИД боји сулфатиране муцине браон до црно.
- Имунохистохемијска АВС метода са анти- ObR (анти- рецептор за лептин), анти-Кi67 и анти- CD105 антителима.

Извођење методе:

Ткивни исечци пренети на Суперфрост+ предметна стакла ће најприје бити депарафинисани кроз серију ксилола (4 пута по 5мин), рехидратисани у серији алкохола (3 пута по 5 мин), а затим ће се радити демаскирање антигена у цитратном пуферу (pH 6.00), у микроталасној пећници. Након испирања у фосфатном пуферу (PBS pH 7.49), уследило би блокирање ендogene пероксидазе у трајању од 20мин. у 3% метанолском раствору водоник пероксида (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Затим би следило испирање у PBS-у, а потом инкубација преко ноћи на 4<sup>0</sup>С са примарним антителима (анти-лептин рецептор, анти-Кi67 и анти-CD105 антителом). Обележени антигени би након испирања били инкубирани са биотинисаним секундарним антителом (Vectastain Elite АВС кит) 1 сат на собној температури. Ово биотинисано антитело реагује са авидинским молекулима коњугованим са пероксидазом. Након испирања у PBS-у, уследиће визуализација помоћу *diaminobenzidin-tetrahydrochlorid*-а (DAB), који ће маркирати места антиген-антитело

реакције браон бојом, а затим ће се радити контрастно бојење *Mayer*-овим хематоксилином.

Као позитивне контроле ће се користити узорци инвазивног карцинома дојке, који су раније вишеструко тестирани и сигурно садрже испитиване антигене. Као негативна контрола користиће се пресеци код којих ће корак наношења примарног антитета бити замењен наношењем једнаке запремине дилуента за антитета.

Вредновање резултата:

- Секретија епителних муцина ће бити скорована по следећој скали: - (минус) асекретија муцина; + /-(плус,минус) секреторија муцина у трагу; + (један плус) умерена секреторија ; ++ (два плуса) хиперсекретија муцина.
- Експресија лептинских рецептора ће бити одређивана на 10 видних поља (средња вредност добијена бројањем у десет видних поља је коначан резултат за случај) и класификована на следећи начин: 0, <10% позитивних ћелија (негативан налаз); 1+, 10-49% позитивних ћелија; 2+, >50% позитивних ћелија.
- Индекс пролиферације одредиће се бројањем Ki67 позитивних ћелија, у односу на укупан број ћелија у три микроскопска видна поља по исечку ткива. Узеће се у обзир само нуклеарна пребојеност. Затим би била одређена медијана и испитаници би били подељени у две групе: они са ниским степеном експресије (процент мањи или једнак вредности медијане) и они са високим степеном експресије (процент већи од вредности медијане).
- Густина микроциркулације (MVD) ће се рачунати бројањем микроваскуларних CD105 позитивних структура, на следећи начин: на микроскопском увећању x40 (објектив x4 и окулар x10) и x100 (објектив x10 и окулар x10) ће најприје бити селектована места највеће микроваскуларне густине („врхуће тачке“). Бројање микроваскуларних структура ће се радити на средњем микроскопском увећању (x200 = објектив x20 и окулар x10) (18). Свака појединачна ћелија или поље обојена имунохистохемијским маркером ће се рачунати као микроваскуларна структура. Средња вредност добијена бројањем у три видна поља ће бити коначан резултат за испитаника. Након добијених података о броју микроваскуларних структура, за сваког



пацијента ће се израчунати медијана, у односу на коју ће пацијенти бити подељени у две групе: они са ниским степеном ангиогенезе (MVD у тумору мања од вредности медијане) и они са високим степеном ангиогенезе (MVD у тумору већа од вредности медијане).

Експресија испитиваних маркера ће бити евалуирана од стране два посматрача, а уколико је разлика већа од 10% биће укључен и трећи.

## **А. Врста студије**

Ретроспективна клиничко-експериментална студија.

## **Б. Популација која се испитује**

Истраживањем би било обухваћено 75 пацијената који су оперисани због колоректалног карцинома у периоду од 2010. до 2012. године на Хируршкој клиници КЦЦГ, од којих су 31 женског, а 44 мушког пола. Из наведене популације најмлађи пацијент је женског пола и у време операције је имала 28 година, док је најстарији пацијент такође је женског пола и у време операције је имала 83 године. Код 39 пацијената су постојале метастазе у лимфним нодусима, код 6 пацијената су верификоване метастазе у јетри. Код једног пацијента су нађене метастазе у оментуму и код једне пацијенткиње су биле присутне метастазе у грлићу материце. Сви испитаници су са територије Црне Горе.

## **В. Узорковање**

У овом истраживању би се користио оперативни материјал укалупљен у парафинске блокове и архивиран у Институту за патологију КЦЦГ. На основу стандардних патохистолошких извештаја из тог периода би формирали експерименталну групу коју би чинили оперативни узорци колоректалног аденокарцинома (n=75). Контролну групу (n=75) би чинили оперативни узорци

здравог ткива колоне (из околине тумора) које се према протоколу узимају из оперативног препарата достављеног Институту за патологију.

### **Г. Варијабле истраживања**

Независне варијабле:

- Експресија лептинских рецептора (ObR)

Зависне варијабле:

- Секретија епителних муцина
- Пролиферативна активност (Ki67 експресија)
- Микроваскуларна густина – MVD (експресија CD105)

### **Д. Снага студије и величина узорка**

Величина узорка је прерачуната на основу података из студије Liu-а и сарадника .У овој студији истраживана је експресија лептина и његовог рецептора (ObR) код неоплазија колоне. У групи здравих (контрола) 48 особа није имало експресију овог рецептора, а 20 јесте. С друге стране, у групи оболелих (експериментална група) тај однос је био приближно обрнут, експресија овог рецептора је регистрована код 44 болесника, а била је одсутна код 24 особе. Имајући у виду ове податке, унакрсни однос шансе (енг. odds ratio, OR) да се код особе са неоплазијом колоне детектује позитивни ObR је био 4,4 са 95% границама поверења од 2,1-9,0.

Студијски узорак је израчунат коришћењем одговарајућег рачунарског програма, за дихотомно, независно обележје посматрања и  $\chi^2$ -тест. Ниво вероватноће  $\alpha$  грешке је установљен на 0,05 снаге студије на 0,8 базална вероватноћа експресије од 30%, а однос броја узорака у контроли и експерименталној групи на 1:1. На основу задатих параметара, прорачунато је да је за прихватање радне хипотезе, да постоји разлика у експресији ObR између две групе (са поменутом магнитудом OR)

потребно најмање 30 особа у експерименталној групи (оболели) и исто толико узорака у контролној групи. Међутим, узимајући у обзир горњу и доњу границу интервала поверења, потребан број се креће од 15 до 122 особа у свакој студијској групи. Зато је студијски узорак прорачунат на по 69 болесника, као средња вредност два поменута екстрема. Узимајући у виду наведено, укупни узорак је установљен на 140 испитаника, као збир од најмање 70 узорака у групи оболелих и 70 здравих особа.

## **Б. Статистичка анализа података**

За статистичка тестирања ће се користити статистички програмски пакет *SPSSforWindows* (13.0). Најприје ће све варијабле бити описане класичним методама дескриптивне статистике. Атрибутивна обележја ће бити описана апсолутним и релативним бројевима, а нумеричка обележја мерама централне тенденције (аритметичка средина и медијана) и мерама варијабилитета (стандардна девијација, минимална и максимална вредност). Добијени резултати биће приказани табеларно и графички. За поређење атрибутивних обележја посматрања користиће се Пирсонов  $\chi^2$ -тест (таблице контингенције) или  $\chi^2$ -тест слагања. Избор тестова за анализу нумеричких обележја посматрања зависи од природе њихове расподеле. У случају правилне расподеле за тестирање разлике између две групе користиће се t-тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем Mann Whitney U теста. Једнофакторском анализом варијансе тестираће се разлика у вредностима нумеричких обележја посматрања која се понашају по типу нормалне расподеле између посматране три и више група испитаника. За међугрупну анализу користиће се Бонферони тест. Повезаност вредности експресије наприед наведених маркера и посматраних општих карактеристика испитаника и патохистолошких карактеристика тумора, одређиваће се помоћу мултиваријантне линеарне регресије. Овом анализом одређиваће се и предиктори разлике у односу на испитиване антигене. Гранична вредност за прихватање радне хипотезе биће постављена на  $p < 0.05$ .

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекујемо да се утврди позитивна корелација експресије лептинских рецептора (ObR) са експресијом Ki67, експресијом CD105, хиперсекрецијом ембрионалних сијаломуцина и са величином и метастатским потенцијалом колоректалног аденокарцинома.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

По глобалним статистикама колоректални карцином је према учесталости на четвртном месту код мушкараца и на трећем месту код жена. У односу на хистолошки тип више од 90% колоректалних карцинома припада групи аденокарцинома.

Колоректални карцином је мултифакторска болест која је последица интеракције наследних и фактора околине. Бројне епидемиолошке студије су показале најдоследнију повезаност овог тумора са навикама у исхрани, јер је висока инциденца овог тумора уочена у гојазних особа са „western-type diet“ (високо калорична храна богата мастима животињског порекла) са смањеном физичком активношћу и смањеним уносом влакнастих материја.

Циљ ове студије је да испита корелацију између експресије лептин рецептора са пролиферацијом, неоангиогенезом и секрецијом муцина, као и да испита њихову повезаност са осталим клиничким и патолошким параметрима који су од значаја за прогнозу колоректалног аденокарцинома.

За истраживање би се користио биопсијски, оперативни материјал, који је укалупљен у парафинске блокове и архивиран у Институту за патологију КЦЦГ. На основу стандардних патохистолошких извештаја, из тог периода, би формирали експерименталну групу коју би чиниле оперативне биопсије колоректалног аденокарцинома (n=75). Контролну групу (n=75) би чиниле оперативне биопсије здравог ткива колоне (из околине тумора) које се према протоколу узимају из оперативног препарата достављеног Институту за патологију.

Очекује се да ће резултати студије показати позитивну корелацију између експресије лептинских рецептора (ObR) и пролиферације, неоангиогенезе и секреције ембрионалних сијаломуцина. Такође се очекује да ће резултати студије добијени квантитативном анализом експресије испитиваних маркера бити у корелацији са величином и метастатским потенцијалом колоректалног аденокарцинома. Идентификација прогностичких параметара ће допринети бољем разумевању еволуције овог тумора и допринети развоју нових терапијских приступа.

## **2.10. Предлог ментора**

За ментора дисертације Комисија предлаже доц. др Миљана Крстића, доцента Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Патолошка анатомија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Уже области: онкологија, гастроентерологија и патологија.

## **2.12. Научна област чланова Комисије:**

**1. доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, председник

**2. доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

**3. доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

## **Закључак и предлог Комисије**

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата, кандидат мр.сци. др Велимир Милошевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Студија би била оригинално научно дело, којом очекујемо да ће се утврдити корелација експресије лептин рецептора са пролиферацијом, неоангиогенезом и секрецијом муцина у колоректалном аденокарциному чиме би се утврдили прогностички параметри за овај тумор.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације мр. сци. др Велимира Милошевића под називом: **„КОРЕЛАЦИЈА ЕКСПРЕСИЈЕ ЛЕПТИН РЕЦЕПТОРА СА ПРОЛИФЕРАЦИЈОМ, НЕОАНГИОГЕНЕЗОМ И СЕКРЕЦИЈОМ МУЦИНА У КОЛОРЕКТАЛНОМ АДЕНОКАРЦИНОМУ“** и одобри њену израду

Комисија:

- 1. доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и  
имунологија и Основи онкологије, председник
- 

- 2. доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у  
Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
- 

- 3. доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
- 

У Крагујевцу, 07.02.2014. године