

1. Одлука Изборног Већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Изборног Већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-3497/3-3 од 18.05.2011. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др.мед Данијеле Живић под називом **„Хронична лимфоцитна леукемија: утицај микросредине на испољавање прогностичких маркера и апоптозу малигних лимфоцита”**

На основу одлуке Изборног Већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф др Снежана Живанчевић-Симоновић**, председник, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
2. **Проф др Небојша Анђелковић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија
3. **Проф др Драгана Стаматовић**, члан, редовни професор Војно медицинске академије за ужу научну област Интерна медицина – хематологија
4. **Проф др Нада Пејновић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
5. **Доц др Предраг Ђурђевић**, члан, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном Већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед. Данијела Живић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета за израду докторске дисертације.

2.1 Биографија кандидата

А.Лични подаци

Данијела Живић је рођена 09.10.1981. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је у Крагујевцу са одличним успехом, као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет у Крагујевцу, уписала је школске 2000/01. године, а дипломирала 28.новембра 2006. године са просечном оценом 9,91, као најбољи дипломирани студент у генерацији и тиме стекла звање доктора медицине. Обавила је општи лекарски стаж и положила стручни испит.

Јануара 2008.године запослила се као клинички лекар у Клиничком центру Крагујевац, Интерна Клиника са опредељењем за хематологију.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2006/2007.године, изборно подручје Клиничка и експериментална Интерна медицина, модул хематологија. Усмени докторски испит положила је 18.05.2009.године са оценом десет (10). Специјалистичке студије из области Интерне медицине уписала је школске 2009/2010. на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Б.Научно истраживачки рад

Још у току редовних студија кандидат Данијела Живић је учествовала у научно-истраживачком раду, са радовима презентованим на Конгресима студената медицине у земљи и иностранству. Од 2008. године активно се бави научно-истраживачким радом учешћем на Јуниор пројекту Медицинског факултета у Крагујевцу и пројекту финансираним од Министарства науке Србије:

1. Рана детекција оштећења слуха у новорођенчади – на време рођених и недонешених ТЕОАЕ скрининг методом. ЈП 04/08,
2. Преклиничка испитивања биоактивних супстанци (ПИБАС) бр 41010.

В. Подаци о објављеним радовима

Кандидат Данијела Живић аутор је 19 научно-истраживачких радова.

Радови објављени у научним часописима од међународног значаја (M20)

1. Живић Љубица, Игњатовић Снежана, Терзић Негра, Јаковљевић Владимир, **Живић Данијела**, Ђоновић Нела. Упоредна анализа аудиометријских и импеданцметријских налаза код радника изложених дејству индустријске буке различитог временског трајања. Војносанитетски преглед 2010; 67(3):229-235 **M23 – 3 бода**
2. Живић Љ., **Живић Д.**, Ђоновић Н. Изненадни губитак слуха – наша искуства у лечењу вазоактивним средствима и кортикостероидима. *Srp Arh Celok Lek u štampi*, биће штампан 2012, свеска 3-4, волумен 140, (потврда од 15.09.2011) **M23 – 3 бода**
3. Živić Ljubica, **Živić Danijela**. Ear injuries by the parts of hearing aid. Prihvaćen za štampu u časopisu Medicinski Glasnik, in press (planiran za štampanje u avgustovskom broju 2011 (MG Vol 8 No 2) **M23 – 3 бода**

Радови објављени у часописима од националног значаја (M 50)

1. Јовановић Иван, Радосављевић Гордана, Павловић Слађана, Здравковић Немања, Мартинова Катерина, Кнежевић Милан, **Живић Данијела**, Лукић Миодраг Ј., Арсенијевић Небојша. Th-17 лимфоцити, нови учесник у имунском одговору на тумор дојке. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2010;11(1):7-17 **M52-1.5 бод**
2. Ђурђевић П., Радовановић Д., Сретеновић С., Нецин Јовановић Ж., Живић Д., Симић С., Анђелковић Н. Burkitt's lymphoma as possible cause of acute abdomen – case report. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2008;9(3): 111-115 **M52-1.5 бод**
3. **Živić D** and Živančević Simonović S. Bone marrow derived macrophages: isolation and characterisation, *Medicus* 2005;6(2):77-79 **M52-1.5 бод**

Саопштења са међународних скупова, штампана у изводу (М 30)

1. Živić D. Hearing damage in patientis suffering from chronic otitis media with tympanic membrane perforation without cholesteatoma. Зборник сажетака Интернационалног Конгреса студената медицине и младих лекара, Охрид, 2007. **М34 – 0.5 бодова**
2. Živić Lj., Živić Dj., Živić D. Importance of acoustic reflex research at hearing damage caused by industrial noise. Зборник сажетака XVIII IFOS, Rome-Italy, 2005, F95 **М34 – 0.5 бодова**
3. Živić Lj., Tončev S., Živić D., Stojanović S., Stojanović J. Successfully treated penetrant and perforant neck injury inflicted by sharp object. VI Balcan Congress of otorhinolaryngology Head and Neck surgery, Thessaloniki, Greece, 2008. **М34 – 0.5 бодова**
4. Žižić JB, Ćurčić MG, Obradović AD, Mrkalić E, Matović Z, Ćendić M, Djurdjević P, **Živić D**, Marković SD. Evaluation of antiproliferative activity of new paladium complexes and mechanism of cell death on HCT-116 and MDA-MB-231 cell lines. Presented on the scientific conference with international participation- Preclinical testing of active substances and cancer research, Kragujevac, 2011. **М34 – 0.5 бодова**
5. Живић Љ, Тончев С, Гргић И, **Живић Д**, Јестровић М. Збрињавање пенетрантних повреда врата – приказ случаја. XLVII Оториноларинголошка недеља са међународним учешћем, Београд, 2007. **М34 – 0.5 бодова**

Саопштења са националног скупа, штампана у изводу (М 64)

1. Sretenović S, **Živić D**. Thrombophylia – abnormality in the system of coagulation – case. X Kongres Udruženja Internista Srbije, Knjiga Rezimea Volume2, Supp 2, Internist, P60, 2010 **М64 = 0,2 бода**
2. **Живић Д**, Живанчевић С. Изоловање и карактеризација макрофага сржи. Зборник сажетака 45. Конгреса студената медицине и стоматологије Србије и Црне горе, Будва, 2004. **М64 = 0,2 бода**
3. **Живић Д**, Вуковић И. Цитохистолошко и имуноцитохемијско испитивање састава плака у касним фазама развоја атеросклеротичне лезије. Зборник сажетака 46. Конгреса студената медицине и стоматологије Србије и Црне горе, Котор 2005. **М64 = 0,2 бода**

4. Ивковић И., **Живић Д.** Здравствено понашање студената и ризик од HIV инфекције
Зборник сажетака 46. Конгреса студената медицине и стоматологије Србије и Црне
горе, Котор 2005. **M64 = 0,2 бода**
5. Булатовић С., **Живић Д.**, Нешић Ј. Хипербилирубинехемија одојчади на природној
исхрани. Зборник сажетака 46. Конгреса студената медицине и стоматологије
Србије и Црне горе, Котор 2005. **M64 = 0,2 бода**
6. **Живић Д.**, Ивковић И. Вуковић И. Порекло и потенцијал диференције глатких
мишићних ћелија у процесу ремоделовања крвних судова. Зборник сажетака 47.
Конгреса студената медицине и стоматологије Србије и Црне горе, Лепенски Вир,
2006. **M64 = 0,2 бода**
7. Фолић М., **Живић Д.** Ефекти етинил естрадиола и гестогена на средње вредности
липидних и липопротеинских фракција у крви
Зборник сажетака 47. Конгреса студената медицине и стоматологије Србије и Црне
горе, Лепенски Вир, 2006. **M64 = 0,2 бода**
8. Булатовић С., **Живић Д.**, Нешић Ј. Утицај правилне исхране на клиничке
манifestације вирусног гастроентеритиса. Зборник сажетака 47. Конгреса
студената медицине и стоматологије Србије и Црне горе, Лепенски Вир, 2006. **M64
= 0,2 бода**

Квантификацијом објављених радова, према члану 177 Статута Медицинског факултета у Крагујевцу, кандидат др Данијела Живић је као аутор и коаутор радова објављених у међународним и домаћим часописима показала да се њен досадашњи научно-истраживачки рад може вредновати са **17.6 бодова** (према критеријумима Правилника о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача, "Сл. гласник РС", бр.38/2008).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

„Хронична лимфоцитна леукемија: утицај микросредине на испољавање прогностичких маркера и апоптозу малигнух лимфоцита”

Предмет:

Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) је прогресивна малигна болест која настаје пролиферацијом и акумулацијом клона малих, наизглед зрелих, имунолошки измењених дугоживећих лимфоцита у периферној крви, костној сржи, лимфним нодусима, слезини и другим органима. По својој природи ХЛЛ као и друге леукемије представља посебан облик тзв. течних тумора, који је подложен утицајима различитих одељака кроз које ове ћелије пролазе. Главни процеси у патогенези ХЛЛ-а: пролиферација, преживљавање ћелија, као и ширење путем крви зависни су од специфичне комбинације ћелијске структуре и солубилних фактора који чине микросредину појединих одељака. Данас се зна да се пролиферација малигну лимфоцита хроничне лимфоцитне леукемије одвија у лимфоидним органима, примарно у костној сржи, али и у лимфним чворовима и слезини и то захваљујући присутним факторима ангиогенезе (фактор раста фибробласта (FGF), ендотелиални фактор раста (VEGF), ангиопоетин (Ang)), адхезивним молекулима, хемокинима, али и цитокинима (IL-6, IL-10, IL-8, TNF α). Циркулишући малигни лимфоцити са друге стране имају веома низак степен пролиферације али и спонтане апоптозе због изузетно активних антиапоптотичних механизма. Дијагноза хроничне лимфоцитне леукемије поставља се на основу клиничке слике, лабораторијских параметара, налаза у костној сржи, биопсије увећаних лимфних нодуса и имунофенотипских карактеристика доказаних путем имунохистохемијског бојења или методом проточне цитометрије. По постављању дијагнозе, лекару се намеће задатак да процени стадијум болести који је у корелацији са прогнозом болести, што ће последично одредити и терапијски приступ. У процени прогнозе болести узимају се у обзир: стадијум болести, биохемијски параметри (лактат дехидрогеназа, бета2микроглобулин, тимидин киназа, Ц реактивни протеин, серумски ниво CD23), хромозомске и генске аберације (11p-, 17p-), мутациони статус гена за варијабилне регионе тешких ланаца IgV_H, експресија ZAP-70 и CD38), експресија антиапоптотичних протеина (ИАП (протеини инхибитори апоптозе), сурвивин, bcl-2, mcl-1). По постављању дијагнозе и процене прогнозе болести одређује се и започиње одговарајућа антинеопластична терапија која има за циљ да ћелије хроничне лимфоцитне леукемије уведе у процес апоптозе у свим одељцима у којима ове ћелије циркулишу. Најновија истраживања указала су на то да малигно измењени лимфоцити хроничне лимфоцитне леукемије у различитим одељцима различито реагују на примењену терапију, те болест и даље остаје активна.

Хипотезе

- Експресија прогностичких маркера се разликује на малигним лимфоцитима у периферној крви и костној сржи код болесника са ХЛЛ-ом
- Испољавање неповољних прогностичких маркера је повезано са нижим процентом спонтане апоптозе малигну хелија код болесника са ХЛЛ-ом.
- Профил цитокина се разликује у периферној крви и костној сржи код болесника са ХЛЛ-ом и постоји повезаност цитокина са експресијом прогностичких маркера

2.3 Подобност кандидата

Кандидат Данијела Живић положила је усмени докторски испит 18.05.2009. године са оценом 10 (десет). Има шест објављених радова у научним часописима са рецензијом, три у научним часописима међународног значаја и три рада у националним часописима, од тога је први аутор у једном раду, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Леукемије, а међу њима и хронична лимфоцитна леукемија деценијама привлаче пажњу истраживача у бројним областима, највише због своје природе ка миграцији и насељавању бројних органа још у раним стадијумима болести. Тако се данас зна да хелије хроничне лимфоцитне леукемије насељавају периферну крв, костну срж, лимфне чворове, слезину, али и друге органе и да се у њима, у садејству солубилних фактора и околних хелија, одвија контрола пролиферације и апоптозе малигну лимфоцита, као и миграције. Повишен степен пролиферације, инхибирана апоптоза и појачана миграција ових хелија посматрана кроз клинички стадијум и време за које ће се број лимфоцита дуплирати („lymphocyte doubling time” – LDT) представљају параметре који се годинама користе у прогнози и брзини напредовања болести. Како се показало да ови параметри нису довољно прецизни, истраживања су се фокусирала на проналажење других, прецизнијих и валиднијих параметра прогнозе болести. Тако су се испрва појавили биохемијски маркери прогнозе (лактат дехидрогеназа, бета2микроглобулин, тимидин киназа, С реактивни протеин), па хромозомске и генске аберације (11p-, 17p-), да би последњих година преовладали имунофенотипски маркери прогнозе болести (ZAP-70, CD38) као маркери мутационог статуса варијабилних региона тешких ланаца IgV_H, као и експресија антиапоптотичних протеина (ИАП (протеини инхибитори апоптозе), сурвивин, bcl-2, mcl-

1). До сада је показано да ZAP-70 најбоље корелира са мутационим статусом варијабилних региона тешких ланаца IgV_H, док CD38 корелира са потенцијалом за пролиферацију малигних лимфоцита и варира у зависности од средине из које су изоловани малигни лимфоцити. Маркери инхибиране апоптозе су се показали као валидни, али скупи, јер имају значаја само у корелацији са другим прогностичким маркерима.

2.5 Значај и циљ истраживања

Главни циљ предложене студије је да се утврди да ли постоји разлика у експресији маркера важних за прогнозу болести (ZAP-70, CD38, bcl-2 и mcl-1) у зависности од средине из које су изоловани малигни лимфоцити ХЛЛ-а, као и да се одреди постојање евентуалне разлике у цитокинском профилу (TNF α , IL-6, IL-4, IFN γ , IL-10, IL-21, IL-12, TNF β , VEGF, FGF) и спонтаној апоптози неопластичних лимфоцита који су изоловани из периферне крви и костне сржи.

Сходно томе, циљеви студије су:

1. Да се одреди процентуална заступљеност и ниво експресије прогностичких маркера ZAP-70, CD38, bcl-2, mcl-1 и CD49d на малигним лимфоцитима хроничне лимфоцитне леукемије у два најчешће захваћена одељка - периферној крви и костној сржи.
2. Да се одреди проценат спонтане апоптозе малигних лимфоцита хроничне лимфоцитне леукемије у периферној крви и костној сржи.
3. Да се одреди цитокински профил у одељцима из којих потичу малигни лимфоцити хроничне лимфоцитне леукемије (серум, супернатант костне сржи).

Ово истраживање може дати нове податке о разликама у експресији прогностичких маркера и спонтаној апоптози малигних лимфоцита хроничне лимфоцитне леукемије у зависности од средине у којој се налазе (периферна крв и костна срж), као и да расветли евентуалну повезаност експресије прогностичких маркера са цитокинским профилем периферне крви и костне сржи.

2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Проналажење идеалног прогностичког маркера и даље је циљ бројних истраживања. Иако су имунофенотипски прогностички маркери доказани као најефикаснији у прогнози тока болести, најновија истраживања усмерена су ка испитивању ових прогностичких маркера у зависности од средине из које су узорковани малигни лимфоцити. Једно истраживање, у

коме је анализирана експресија прогностичких маркера ZAP-70 и CD38 у узорцима периферне крви и костне сржи, ретроградно је утврдило да се експресија прогностичких маркера ZAP-70 и CD38 разликује у зависности од извора изолованих лимфоцита, при чему је показано да је експресија испитиваних молекула знатно већа на лимфоцитима који су изоловани из костне сржи, него из периферне крви. Међутим, у том истраживању, узорци периферне крви и костне сржи припадали су различитим особама. Следила су истраживања у којима је анализирана експресија прогностичких маркера у лимфним чворовима, али без упоређивања са експресијом у другим одељцима, или са другим прогностичким маркерима. Показано је да ћелијски садржај ових средина које насељавају малигни лимфоцити, од којег зависи како цитокински састав, тако и ћелијске интеракције, има велики утицај на пролиферацију и апоптозу малигну лимфоцита, али до сада их нико није повезивао са експресијом мембранских молекула (прогностичких маркера и маркера инхибиције апоптозе). Како се за утврђивање експресије имунофенотипских маркера користи узорак периферне крви, ова истраживања покренула су питање одакле потиче разлика у експресији, који су њени узроци и који узорак је клиничару највалиднији када решава у коју прогнозу групу ће сврстати одређеног пацијента.

2.7. Методе истраживања

Истраживање ће представљати клиничко-експерименталну студију која ће се реализовати у Центру за хематологију КЦ Крагујевац и на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Студија ће бити компаративна, јер ће бити упоређивани тестирани параметри између контролне групе и групе оболелих од ХЛЛ-а који никада раније нису примали никакву антинеопластичну терапију, као и оболелих од ХЛЛ-а који не примају никакву антинеопластичну терапију током последњих 6 месеци.

У студију ће бити укључено укупно 25 болесника оболелих од хроничне лимфоцитне леукемије којима је дијагноза постављена на основу клиничких, лабораторијских и имунофенотипских карактеристика. Сви оболели биће подељени у клиничке стадијуме по важећим критеријума Бинета. Контролну групу сачињаваће 25 здравих испитаника сличне полне и старосне структуре који не болују од болести или стања који би могли да утичу на вредност испитиваних параметара.

У истраживање неће бити укључени испитаници који имају позитивне параметра биохуморалног запаљенског синдрома, као и испитаници који болују од болести или стања

који би могли да утичу на вредност испитиваних параметара (кардиоваскуларне болести, метаболички поремећаји, неуролошке болести и др.).

Пацијентима у експерименталној и контролној групи узорци периферне крви биће узимани венепункцијом у хепаринизоване вакутајнере (Веносафе, Терумо) у количини од 20ml у једном акту пре доручка. Из овог узорка ће се одредити комплетна крвна слика, протеински, ензимски, јонски и липидни профил, као и биохемијски параметри прогнозе болести (лактат-дехидрогеназа, С-реактивни протеин и др). Испитаницима који болују од ХЛЛ-а биће узиман и узорак костне сржи (2ml) у локалној анестезији, по принципима асепсе и антисепсе.

Добијени узорци периферне крви и костне сржи ће се центрифугирати (2000 обртаја/min, у трајању од 10min, на собној температури). Издвојена плазма и супернатант костне сржи ће се разливати у аликвоте и чувати на -80°C до тренутка одређивања концентрација релевантних цитокина применом ELISA метода, као и методом проточне цитометрије. Ћелије хроничне лимфоцитне леукемије ће се идентификовати позитивношћу на CD19, CD23 и CD5. Спонтана апоптоза лимфоцита периферне крви и костне сржи биће одређивана помоћу проточног цитометра применом двоструког бојења флуоресцентним бојама Анексин V и пропидијум-јодид (PI). Експресија прогнозних маркера биће одређивана путем имунофенотипизације на проточном цитометру, стандардним протоколом и то за површинске маркере: узорак периферне крви и костне сржи у количини од 100µl инкубира се са 10µl антитела у трајању од 15min, након чега се врши лизирање еритроцита на TQ Prep апарату и припремљен узорак анализира на проточном цитометру. Обележавање интрацелуларних маркера ће се обавити поступком са IntraPrep реагенсом и то на следећи начин: 50 µl периферне крви или костне сржи инкубира се 15мин са реагенсом IntraPrep1 (стабилизатором ћелијске мембране-формалдехид) и након тога испере у PBS-у. Испране ћелије се након тога инкубирају 5мин са реагенсом IntraPrep2 (пермеабилитетни агенс – сапонин), и одмах након инкубације дода се 20 µl интрацелуларног маркера и све инкубира 15мин на собној температури. Након инкубације узорак се испира у PBS-у 5мин на 3000обртаја. У узорак се додаје 500 µl PBS -а и анализира на проточном цитометру.

Снага студије и величина узорка

Процена величине узорка је учињена према индиректним подацима студија сличног дизајна које су компарирале вредности појединачних параметара од интереса код болесника оболелих од хроничне лимфоцитне леукемије. Величина узорка контролне и

експерименталне групе испитаника израчуната је на основу података о вредностима концентрације $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$ (13). Студијски узорак израчунат је, према статистичком програму G*Power3.1.2 (14), на основу следећих параметара: снага студије од 80%, вероватноће грешке првог реда алфа од 0.05, и однос за број испитаника у експерименталној и контролној групи коришћењем т-теста (два независна узорка) поређећи групе међу собом (у оба смера). На основу претпоставке која захтева највећи узорак ($TNF\alpha$: 23.8 ± 5.52 пг/мол vs 10.9 ± 1.61 пг/мол, $IFN\gamma$: 51.5 ± 20.23 vs 32.14 ± 14.26) укупни студијски узорак утврђен је на најмање 50 испитаника при чему ће пацијенти бити дистрибуирани међу групама у односу 1:1 тј. 25 испитаника чини контролну, а 25 болесника чини експерименталну студијску групу.

Статистичка обрада

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 13. Вредности нумеричких параметра у свакој од испитиваних група биће тестиране батеријом статистичких тестова – Студентов Т тест, једнофакторска и вишефакторска анализа варијансе, као и Фишеров тест. Да би резултати били значајни вероватноћа нулте хипотезе мора бити мања од 0.05. Добијени резултати биће презентовани табеларно и графички.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Упоређујући ниво експресије прогнозних маркера малигних лимфоцита хроничне лимфоцитне леукемије у одељцима периферне крви и костне сржи моћи ће да се одреди који од њих корелира више са осталим, већ познатим, прогнозним факторима.

Такође, међу испитаницима групе оболелих моћи ће да се утврди и разлика у спонтаној апоптози лимфоцита у зависности од средине из које потичу малигни лимфоцити што би могло корелирати са испољавањем појединих прогностичких маркера.

Упоређујући контролну групу и групу оболелих од хроничне лимфоцитне леукемије биће утврђене разлике у спонтаној апоптози лимфоцита. У оквиру групе оболелих биће одређена и разлика у спонтаној апоптози лимфоцита хроничне лимфоцитне леукемије који су изоловани из костне сржи и периферне крви.

Утврђивањем концентрације релевантних цитокина ($TNF\alpha$, IL-6, IL-4, $IFN\gamma$, IL-10, IL-21, IL-12, $TNF\beta$, VEGF, FGF) у серуму и супернатанту костне сржи, али и упоређивањем са цитокинским профилем здравих испитаника, биће одређена евентуална разлика у

citoкинском профилу костне сржи и периферне крви, у којима се налазе малигни лимфоцити, као и њихов утицај на испољавање прогностичких маркера и спонтану апоптозу.

2.9 Оквирни садржај дисертације

У узорцима периферне крви и костне сржи пацијента оболелих од хроничне лимфоцитне леукемије одредиће се имунофенотипски прогностички маркери, спонтана апоптоза малигну лимфоцита и концентрација цитокина. Добијени параметри ће се корелирати са клиничким параметрима који опредељују прогнозу болести.

2.10 Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **доц.др Предрага Ђурђевића**, доцента Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија. Доц др Предраг Ђурђевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

2.11 Научна област дисертације

Медицина, Изборно подручје: Експериментална и клиничка интерна медицина, ужа област- хематологија

2.12 Научна област чланова комисије

1. **Проф др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. **Проф др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан
3. **Проф др Драгана Стаматовић**, редовни професор Војно медицинске академије за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан
4. **Проф др Нада Пејновић**, ванрени професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
5. **Доц др Предраг Ђурђевић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат др мед. Данијела Живић испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Узимајући у обзир сугестију Комисије за Научноистраживачки рад Изборног већа, а увидом у предмет и циљ испитивања, Комисија предлаже промену наслова докторске дисертације др мед. Данијеле Живић у: **„Хронична лимфоцитна леукемија: прогностички маркери и апоптоза малигних лимфоцита периферне крви и костне сржи”**.
3. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
4. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата др мед. Данијеле Живић показати да постоји значајна разлика у експресији прогностичких маркера који су експримирани на ћелијама хроничне лимфоцитне леукемије који су изоловани из периферне крви и костне сржи, као и да постоји повезаност између мембранских маркера и цитокинског профила у периферној крви и костној сржи,
5. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Данијеле Живић, са корекцијом наслова у: **„Хронична лимфоцитна леукемија: прогностички маркери и апоптоза малигних лимфоцита периферне крви и костне сржи”** и да прихвати њену израду.

У Крагујевцу,
05.07.2011.године

Чланови Комисије

1. **Проф др Снежана Живанчевић-Симоновић**, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
-

2. **Проф др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан
-

3. **Проф др Драгана Стаматовић**, редовни професор Војно медицинске академије за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан
-

4. **Проф др Нада Пејновић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
-

5. **Доц др Предраг Ђурђевић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина – хематологија, члан
-