

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-03-716/45, од 16.09.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марине Јовановић, под називом:

„Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник

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

3. Доц. др Милан Јовановић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Марина Јовановић је рођена 21.11.1991. у Ћуприји, Република Србија. Основну и средњу школу завршила је са одличним успехом. Уписала је Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу октобра 2010. Године, а дипломирала је 20.07.2016. са просечном оценом 9.20, чиме је стекла стручни назив доктора медицине. Стручни испит положила је дана 24.04.2017. Уписала је Докторске академске студије октобра 2016., изборно подручје: Имунологија, инфекција, инфламација. Усмени докторски испит положила је дана 25.06.2018. са оценом десет (10) и тренутно је у фази израде и пријаве теме докторске дисертације, у школској 2018/2019 години. Од 2016. године је факултатор на катедри на Оториноларингологију где и даље активно учествује у извођењу практичне наставе. Од новембра 2017. године је на стручном усавршавању на Клиници за Оториноларингологију Клиничког Центра у Крагујевцу. Децембра 2019. године је изабрана у звање истраживач приправник на пројекту „Молекулске детерминанте урођене имуности у аутоимунским болестима и канцерогенези“. Одлично говори енглески језик (B2- FCE Certificate) и има основно знање из руског и немачког језика.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке“

Предмет: Испитивање утицаја истовремене блокаде сигналних путева IL-33/ST2 и PDL/PD1 на прогресију тумора дојке и на модулацију антитуморског имунског одговора у експерименталном мишјем моделу карцинома дојке.

Хипотеза: Примена анти PD-1 антитела уз блокаду сигналног пута IL33/ST2 успорава раст и метастазирање тумора дојке, смањује инфилтрацију туморицидинх NK ћелија и

NKT лимфоцита у примарни тумор и смањује цитотоксички капацитет NK ћелија, док повећава процентуалну заступљеност Tregs, MDSC лимфоцита и урођених лимфоидних ћелија у слезини и примарном тумору мишева, а своје ефекте на NK и NKT ћелије остварује доминантно директним дејством.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Jovanovic M, Gajovic N, Lukic M, Popovic A, Jovanovic IP. Synergism of PDL/PD1 and IL33/ST2 axis in tumor immunology. Ser J Exp Clin Res. 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0033. M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином дојке је најчешћи малигном у жена и један од водећих узрока смрти. Главни узрок смрти је развој метастаза у плућима, јетри, костима и мозгу. Ефикасна терапија и даље остаје изазов, а тема бројних студија је имуноterapiја овог тумора.

Блокада PDL/PD1 сигналног пута помоћу моноклонских анти- PDL/PD1 антитела (тзв. *immune checkpoint inhibitors*) представља један од савремених модалитета имуноterapiје тумора. За овај приступ имуноterapiји James P. Allison и Tasuku Honjo добили су 2018. Нобелову награду. Блокада PD-1 сигналног пута значајно успорава прогресију меланома, карцинома бубрега, као и метастатског крупноћелијског карцинома плућа који је рефрактеран на друге терапијске методе. Блокада PD1 појачава имунски одговор на туморе на најмање два начина: тако што појачава туморицидну активност ефекторских ћелија урођене и стечене имуности; и тако што супримира имуносупресивну активност самих туморских ћелија које експримирају лиганде за PD1 и супресивних ћелија урођене и стечене имуност. Примена моноклонских анти- PDL/PD1 антитела све чешће се комбинује са постојећим видовима терапије тумора. Један од добро истражених сигналних путева у карциному дојке јесте IL33/ST2 (енгл. *Interleukin 33/ Suppressor of Tumorigenicity 2*). Ранија истраживања су показала да давање егзогеног IL-33 у карциному дојке, *in vivo*, убрзава

појаву и раст примарног тумора и метастазирање. Број имуносупресивних ћелија у слезини, али и у примарном тумору је повећан код примене IL-33. Са друге стране делеција IL33/ST2 сигнализације успорава и раст и развој (метастазирање) тумора Делеција гена за ST2 индукује Th1/Th17 поларизацију стеченог антитуморског имунског одговора, појачану продукцију проинфламацијских цитокина и појачава цитотоксичку активност NK ћелија.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије:

Значај ове студије се огледа у томе што може помоћи бољем разумевању имунотерапије карцинома дојке, као и отварање новог терапијског приступа у овом али и у другим малигнитетима, уз мање нежељених дејстава имунотерапије.

Циљ студије:

Основни циљ овог истраживања је да се испита утицај синергистичке блокаде сигналних путева IL33/ST2 и PDL1/PD1 на раст и развој мишјег карцинома дојке и модулацију антитуморског имунског одговора.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

I Утврдити учинак блокаде PDL1/PD1 и IL33/ST2 осовина на:

- 1) раст примарног тумора дојке и инциденцу метастаза
- 2) ћелијски састав слезине и субпопулације тумор-инфилтришућих леукоцита код мишева, после трансплантације туморских ћелија
- 3) фенотипске и функционалне карактеристике и цитотоксички капацитет NK ћелија и NKT лимфоцита, пре и после индукције тумора
- 4) фенотипске и функционалне карактеристике Tregs, MDSC лимфоцита и урођених лимфоидних ћелија, после индукције тумора

II Испитати да ли у механизмима синергистичке блокаде сигналних путева преовлађују директни ефекти на NK и NKT или се функционални фенотип ових ћелија мења услед промене функције имуносупресивних ћелија.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Карцином дојке представља водећи узрок смрти жена широм света, стога је терапија тумора дојке и данас велики изазов. Недавно уведена метода лечења које се заснива на блокирању сигналног пута PDL/PD1 (енгл. *Programmed cell Death Ligand/Programmed cell Death-1*) помоћу анти- PDL/PD1 моноклонских антитела не само да је револуционисала терапију овог обољења, већ како изгледа постаје обећавајући терапијски приступ и за друге канцере. Моноклонска антитела делују директно на малигне ћелије и/или индиректно на ћелије имунског система што за резултат има вишеструко повећање учинка конвенционалне терапије. Такође је показано да блокаирање другог сигналног пута IL33/ST2 успорава раст и прогресију тумора дојке и појачава антитуморски имунски одговор. До сада није било података у литератури о истовременој примени блокатора сигналних путева: IL33/ST2 и PDL1/PD1 у терапији.

Један од добро истражених сигналних путева у карциному дојке јесте IL33/ST2 (енгл. Interleukin 33/ Suppressor of Tumorigenicity 2). Ранија истраживања су показала да давање егзогеног IL-33 у карциному дојке, *in vivo*, убрзава појаву и раст примарног тумора и метастазирање. Број имуносупресивних ћелија у слезини, али и у примарном тумору је повећан код примене IL-33. Са друге стране делеција IL33/ST2 сигнализације успорава и раст и развој (метастазирање) тумора Делеција гена за ST2 индукује Th1/Th17 поларизацију стеченог антитуморског имунског одговора, појачану продукцију проинфламацијских цитокина и појачава цитотоксичку активност NK ћелија.

Постоје оскудни подаци у литератури да осовине IL33/ST2 и PDL/PD1 утичу на исте ћелије, и могу имати сличну улогу у имуномодулацији и имунотерапији тумора. Једина студија у доступној литератури која комбинује модулисање сигналних путева IL33/ST2 и PDL/PD1 испитује истовремену употребу егзогеног IL-33 и PD-1 блокатора. У мишјем моделу акутне мијелоидне леукемије комбинована терапија успорава прогресију болести, појачавајући цитотоксичност CD8⁺ Т лимфоцита. Утицај истовремене блокаде IL33/ST2 и

PDL1/PD1 сигналних путева на раст и прогресију тумора није био предмет досадашњих истраживања.

2.7. Методе истраживања

A. Врста студије

Експериментална студија на животињама, *in vivo*.

Б. Експерименталне животиње

Као експерименталне животиње користиће се женке мишева соја BALB/c и BALB/c ST2-/, старости од 6 до 8 недеља. Експерименти ће се извести у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Животиња ће бити неговане саобразно прописаним условима узгоја све до завршетка експеримента. Целокупан рад са животињама у овој студији ће се обављати уз одобрење Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (01-12336/2 од 26.10.2018.).

В. Узорковање

Јединке ће се методом случајног узорка одвајати у кавезе по групама, тако да ће бити формирано четири експерименталне групе и једна контролна:

- 1) првој групи коју чине BALB/C мишеви женског пола индуковаће се тумор дојке
- 2) другој групи коју чине BALB/C мишеви женског пола индуковаће се тумор дојке и добијаће анти- PD1 антитело одређеним данима
- 3) трећој групи коју чине BALB/C ST2-/- мишеви женског пола индуковаће се тумор дојке

4) четвртој групи коју чине BALB/C ST2-/- мишеви женског пола индуковаће се тумор дојке и добијаће анти- PD1 антитело одређеним данима

Трансплантација тумора

Тумор ће се индуковати апликацијом туморских ћелија слабо имуногене ћелијске линије малигног тумора дојке 4T1, сингене за BALB/C мишеве. Туморске ћелије ће се узгајати у Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) у који је додат Fetal Bovine Serum, L-glutamine, penicillin/streptomycin и неесенцијалне аминокиселине. Чуваће се у инкубатору на 37⁰С у атмосфери 5% CO₂. Ћелије ће се убризгавати субкутано, директно у млечну жлезду број 4 у дози од 5x10⁴/50μl медијума.

Апликација анти- PD1 антитела

Анти- мишје анти- PD1 антитело ће се апликовати у дози од 200μg по мишу у три дозе (трећег, шестог и деветог дана након индукције тумора), интрапериотонеално.

Г. Варијабле које се користе у студији

Независне варијабле: блокада PDL/PD1 осовине, блокада IL33/ST2

Зависне варијабле: дан појаве палпабилног тумора, величина примарног тумора, маса примарног тумора, број и величина метастатских колона, ћелијски састав слезине и субпопулације тумор-инфилтришућих леукоцита, фенотипске и функционалне карактеристике и цитотоксички капацитет NK и NKT ћелија.

Збуњујуће варијабле: не постоје

Дан појаве палпабилног тумора

Свакодневном палпацијом ће се проверавати појава тумора.

Праћење раста тумора

Величина примарног тумора одређиваће се морфометријски. Од дана појаве палпабилног тумора, на свака два дана ће се нонијусом мерити пречник тумора. Запремина тумора ће се израчунавати по формули:

$$V(\text{mm}^3) = \frac{L(\text{највећи пречник}) \times W^2(\text{најмањи пречник})}{2}$$

Након израчунавања запремине, мерењем примарног тумора на аналитичкој ваги ће се израчунати и маса тумора.

Верификација броја и величине метастатских колонија.

Мишеви ће се жртвовати 35. дана цервикалном дислокацијом. За хистопатолошку анализу користиће парафински препарати ткива плућа и јетре обојени еозин-хематоксилинским бојењем.

Тридесет петог дана од убризавања туморских ћелија микроскопски ће се верификовати метастазе у плућима и јетри. У овој студији одређиваће се инциденца метастаза, односно број мишева који има детектабилне метастазе у плућима или јетри, такође ће се одређивати и број детектабилних метастаза по органу. Добијени резултати ће се приказивати као средња вредност \pm стандардна грешка.

Изолација ћелија

Након жртвовања свим мишевима екстирпирати ће се слезина а затим ће се извести поступак изолације спленоцита на $+4^{\circ}\text{C}$ и то тако што ће се најпре клипом шприца протиснути слезина кроз ћелијско сито (cell strainer, BD Pharmingen, USA) у епрувету од 50ml уз додавање 5ml медијума (RPMI-1640; PAA Laboratories GmbH са додатком 10% FBS-а). Овако раздвојене појединачне ћелије ће се центрифугирати 5 минута на 350G. Након одливања супернатанта, на ћелијски талог се додаје 5ml раствора за лизирање (4mg EDTA, 100mg NaHCO_3 , 826mg NH_4Cl , растворено у 100ml ddH_2O), и инкубира 5 минута на леду. Лизирање се зауставља додавањем 5ml RPMI-1640 (10% FBS). Затим се ћелије центрифугирају, одлива се супернатант, а талог се ресуспендује у 8ml RPMI-1640 (10% FBS). Да би се избегла контаминација спленоцита хистиоцитима слезине, ћелије се још

једном пропуштају кроз ћелијско сито. Овако добијена суспензија појединачних спленоцита ће се користити је у даљим испитивањима (за проточну цитометрију и тест цитотоксичности). Након изолације, приликом бројања ћелија одређиваће се и њихова вијабилност помоћу трипан-плавог под светлосним микроскопом, а у даљем раду користиће се само суспензије ћелија са вијабилношћу већом од 90%.

Коришћењем анти-CD49b антитела конјугованих са магнетима и пропуштањем претходно изолованих спленоцита кроз LS колоне магнетног MACS сепаратора изоловаће се NK ћелије (позитивна селекција NK ћелија).

Цитотоксичност ћелија

Цитотоксичност NK ћелија мериће се на Roche Xcelligence апарату. Првог дана ће се поставити 4T1 туморске линије (104 ћелија по бунару) у плочу са златним нитима. Након 24 часа ће се додати ефекторске ћелије тако да однос циљане ћелије:ефекторске ћелије буде 1:10 и пратиће се ћелијски индекс наредних 48-72 часа.

Одређивање концентрације цитокина у серуму

Концентрације цитокина (TNF α , IFN γ , TGF β , IL-10, IL-17) ће се одређивати стандардном ELISA техником, коришћењем ELISA сетова специфичних за мишје цитокине (R&D Systems Minneapolis, MN), према упутствима произвођача.

Ћелијски састав слезине и мононуклеарних инфилтрата примарног тумора

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишјих антитела (CD45, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD11c, CD19, CD25, F4/80, Foxp3, Ly6G, Ly6C, Lin coct, Sca-1, MHC II, CD86, Gr1) одређиваће се процентуални удео и укупан број различитих популација леукоцита у слезини и примарном тумору

Квантификација и фенотипизација NK и NKT ћелија

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишјих антитела (CD3, CD4 и CD49b) одређиваће се процентуални удео и укупан број NK и NKT ћелија у слезини и примарном тумору. Комбинацијом поменутих антитела са анти: KLRG, CD69, NKp46, NKG2D, CD69, PD-1, Fas-L, CD107, IFN- γ , IL-10, IL-17, као и антитела специфичних за перфорин и гранзим, одредиће се фенотипске и функционалне карактеристике NK и NKT ћелија, 35.-ог дана након трансплантације тумора.

Квантификација и фенотипизација Tregs лимфоцита

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишјих антитела (CD4, CD25 и FoxP3) одређиваће се процентуални удео и укупан број Tregs лимфоцита у слезини и примарном тумору. Комбинацијом поменутих антитела са анти: IL-10, TGF β , IDO, iNOS одредиће се фенотипске и функционалне карактеристике Tregs лимфоцита, 35.-ог дана након трансплантације тумора.

Квантификација и фенотипизација MDSC ћелија

Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишјих антитела (CD11b/c и GR1) одређиваће се процентуални удео и укупан број MDSC ћелија у слезини и примарном тумору. Комбинацијом поменутих антитела са анти: IL-10, IDO, iNOS одредиће се фенотипске и функционалне карактеристике MDSC ћелија након апликације тумора.

Испитивање ефекта неутрализације IDO-а и iNOS-а на функционални фенотип NK ћелија након синергистичке блокаде IL33/ST2 и PDL/PD1 сигналних путева у *in vitro* условима

Спленоцити здравих BALB/C и BALB/C ST2-/- мишева ће се инкубирати са/без анти- PD1 антитела уз блокаду IDO-а и iNOS-а. Након 24-48 сати, анализираће се функционални фенотип NK ћелија.

Д. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу студије *Jovanović I et al.* из 2011. године. На основу инциденце појаве метастаза у плућима код WT мишева која је била 86% и учесталости код ST2^{-/-} која је износила 25%, потребна величина узорка за ниво значајности $\alpha=0,05$ и статистичку моћ теста $1-\beta$ од 80% израчуната је потребна величина узорка од 20 експерименталних животиња по групи. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Student-ов t тест за два независна узорка или Mann-Whitney тестом) између две групе испитаника, са снагом студије $\geq 80\%$. Обзиром да постоји осам експерименталних група и једна контролна, укупан број експерименталних животиња је 180, али са обзиром да се планира понављање експеримената, потребан број за извођење овог истраживања је 400 (200 мужјака соја BALB/c од којих су 110 BALB/c WT и BALB/c 90 ST2^{-/-} и 200 женки соја BALB/c од којих су 110 BALB/c WT и BALB/c 90 ST2^{-/-}). За статистичку обраду добијених резултата ће се користити комерцијални програмски пакет SPSS верзија 20.

Б. Статистичка обрада података

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу коришћемо параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p<0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p<0,01$.

ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Од овог истраживања се очекује боље разумевање имуноterapiје карцинома дојке, као и отварање новог терапијског приступа. Прецизније речено ово пионирско истраживање истовремене блокаде две битне осовине могло би да отвори пут за терапијску блокаду IL33/ST2 пута што би могло да значајно побољша ефекте блокаде PD1. Као резултат овог истраживања очекује се да истовремена блокада обе осовине смањи терапијску

концентрацију анти PD1 антитела и смањи нежељена дејства њихове примене, уз истовремено бољи антитуморски учинак. Такође, резултати ове студије могу да отворе пут примени ове терапије и у другим врстама тумора.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Мерењем величине примарног тумора и верификацијом метастатских колонија биће испитан ефекат синергистичке блокаде PDL1/PD1 и IL33/ST2 на прогресију мишјег тумора дојке. Проточном цитометријом, мерењем цитокина у серуму, тестом цитотоксичности анализираће се ефекат синергистичке блокаде PDL1/PD1 и IL33/ST2 на модулацију антитуморског имунског одговора.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија. 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

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Gajovic N, Jurisevic M, Pantic J, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, **Jovanovic I**. Attenuation of NK cells facilitates mammary tumor growth in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Apr;25(4):493-507.
2. Milosavljevic MZ, **Jovanovic IP**, Pejnovic NN, Mitrovic SL, Arsenijevic NN, Simovic Markovic BJ, Lukic ML. Deletion of IL-33R attenuates VEGF expression and enhances necrosis in mammary carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7 (14): 18106- 18115
3. **Jovanovic I**, Pejnovic N, Radosavljevic G, Pantic J, Milovanovic M, Arsenijevic N, Lukic M. Interleukin-33/ST2 Axis Promotes Breast Cancer Growth and Metastases by

Facilitating Intratumoural Accumulation of Immunosuppressive and Innate Lymphoid Cells. Int J Cancer 2014; 134(7):1669-16682.

4. Pejnovic N, Pantic J, **Jovanovic I**, Radosavljevic G, Milovanovic M, Nikolic I, Zdravkovic N, Djukic A, Arsenijevic N, Lukic M. Galectin-3 Deficiency Accelerates High-Fat Diet Induced Obesity and Amplifies Inflammation in Adipose Tissue and Pancreatic Islets. Diabetes 2013;62(6):1932-1944.
5. **Jovanovic I**, Pejnovic N, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 Axis in Innate and Acquired Immunity to Tumors. OncoImmunology 2012; 1(2):229-231

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Имунологија, инфекција, инфламација

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник
2. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
3. **Доц. др Милан Јовановић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Закључак и предлог комисије:

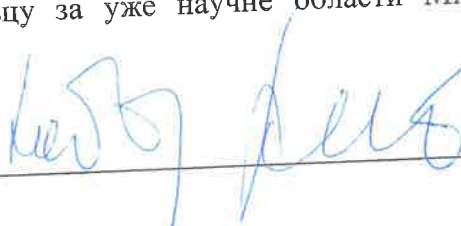
1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Марине Јовановић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ

да испита синергистички ефекат блокаде сигналних путева IL33/ST2 и PDL/PD1 на прогресију мишјег тумора дојке као и на модулацију антитуморског имунског одговора.

3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Марине Јовановић „ Синергистички ефекат блокаде IL-33/ST2 и PDL/PD1 осовина на прогресију мишјег карцинома дојке “ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

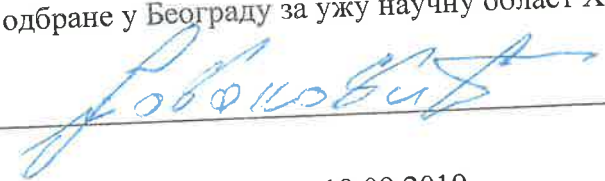
1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник



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



3. Доц. др Милан Јовановић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан



У Крагујевцу, 19.09.2019.