

Uitswingscaraat
fr. C. S. Schouten

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу одржаној 26.02.2020. године (број одлуке 120/XVI-1) предложени смо, а на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 11.03.2020. године (број одлуке IV-01-206/7) изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне - заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под називом: „**Детерминанте геномске нестабилности у лимфоцитима периферне крви пацијенткиња са карциномом ендометријума**“ кандидата Александре Марковић.

1. Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор (**ментор рада**)
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
Ужа научна област: Генетика и еволуција
 2. Др Гордана Јоксић, научни саветник (**члан комисије**)
Институт за нуклеарне науке Винча, Београд
Научна област: Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија
 3. Др Дарко Грујичић, доцент (**председник комисије**)
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Генетика и еволуција

На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Малигни тумори репродуктивних органа налазе се међу водећим узроцима оболевања и умирања од малигних болести жена, како у свету, тако и у Србији и представљају један од највећих здравствених проблема у популацији жена. Карцином ендометријума данас је најчешћи малигни тумор у већини земаља и по учесталости налази се на четвртом месту,

иза карцинома дојке, карцинома дебelog црева и карцинома плућа. Према подацима Светске здравствене организације у 2018. години дијагностиковано је око 380 000 нових случајева овог малигнитета. Национални регистар за рак у Централној Србији за 2015. годину указује да се годишње дијагносткује више од 700 новооболелих пациенткиња и 170 са смртним исходом.

Истраживање у оквиру ове докторске дисертације имаће за циљ испитивање геномске нестабилности у лимфоцитима периферне крви код новодијагностикованих пациенткиња са карциномом ендометријума. Циљ дисертације би био и утврђивање улоге полиморфизама одабраних гена за репарацију молекула ДНК: *XRCC3* (rs861539), *APE1* (rs3136820) и *ERCC2* (rs13181) у настанку поменутог карцинома код истих пациенткиња. Анализа геномске нестабилности (хромозомске аберације и промене на нивоу молекула ДНК) се данас успешно користи у мониторинг студијама у циљу процене ризика за обольевање од малигних болести. Први део истраживања ће се заснivати на анализи фреквенце промена на нивоу хромозома и на нивоу молекула ДНК код пациенткиња са карциномом ендометријума, док ће други део студије представљати анализу полиморфизама репарационих гена *XRCC3*, *APE1* и *ERCC2* код пациенткиња са поменутим малигнитетом. Добијени резултати би били публиковани у међународним часописима и употребљени искључиво у научне сврхе.

Веза са досадашњим истраживањем

До сада су извршене бројне генетичке студије код пацијената оболелих од карцинома које су показале повећање генетских оштећења у нормалним и малигним ћелијама. Претходне студије су показале да су полиморфизми репарационих гена *XRCC3*, *APE1* и *ERCC2* посебно значајни у модулирању фреквенце геномске нестабилности која је генетичка основа појаве малигних болести.

2. Образложение предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

Предмет и циљ научног истраживања кандидата је испитивање хромозомских и ДНК оштећења у лимфоцитима периферне крви код новодијагностикованих пациенткиња са карциномом ендометријума, као и анализа улоге полиморфизама репарационих гена

XRCC3 (rs861539), *APE1* (rs3136820) и *ERCC2* (rs13181) у процени ризика за развој карцинома.

Постављене су следеће хипотезе:

- Пацијенткиње са карциномом ендометријума у лимфоцитима периферне крви могу испољити већа оштећења и на нивоу хромозома и на нивоу молекула ДНК у односу на здраве жене.
- Анализа полиморфизама одабраних гена за репарацију молекула ДНК: *XRCC3* (rs861539), *APE1* (rs3136820) и *ERCC2* (rs13181) код пациенткиња са карциномом ендометријума и здравих контролних жена на основу чега би се утврдило да ли је неки од полиморфизама могући фактор предиспозиције за настанак поменутог карцинома.

Методе истраживања:

- Анализирани узорак ће сачињавати 90 особа: 60 пациенткиња са новодијагностикованим карциномом ендометријума и 30 здравих жена (контролни узорак).
- Пацијенткињама ће се узимати по 5 ml крви из кубиталне вене на надлактици.
- Извођењу експерименталне студије кандидат ће приступити након добијања дозволе одговарајућег Етичког одбора.
- Анализа фреквенце промена у геному лимфоцита периферне крви на нивоу хромозома биће утврђена применом цитокинезиз-блок микронуклеус теста, а на нивоу молекула ДНК комет тестом, који детектује једноланчане прекиде, код пациенткиња са карциномом ендометријума и здравих контролних жена.
- Анализа полиморфизама гена одговорних за репарацију молекула ДНК: *XRCC3* (rs861539), *APE1* (rs3136820) и *ERCC2* (rs13181) у процени ризика за настанак карцинома ендометријума биће утврђена RFLP-PCR методом.
- За статистичку обраду података кандидат ће користити SPSS пакет. Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је $p < 0,005$, $p < 0,01$ или $p < 0,001$.

Основни садржај докторске дисертације:

Докторска дисертација ће садржати следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У Уводу ће бити приказана истраживања која су у блиској вези са темом докторске дисертације, као и упоредни преглед литературе из дате области. Након дефинисања Циљева истраживања, у поглављу Материјал и методе биће детаљно оброзложено методе коришћене у експерименталном делу истраживања. Добијени резултати ће бити приказани табеларно, графички или сликовито у поглављу Резултати. Поглавље Дискусија ће садржати анализу и оброзложение добијених резултата и упоредну дискусију са досадашњим литературним подацима. На крају ће бити представљени појединачни и општи Закључци, на основу резултата истраживања. Списак литературних извора повезаних са истраживањима представљеним у докторској дисертацији биће дати у поглављу Литература.

3. Образложение теме за израду докторске дисертације која омогућава закључак да је у питанју оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

С'обзиром да је предмет истраживања ове докторске дисертације актуелан и недовољно проучен, добијени резултати би значајно унапредили знање о геномској нестабилности и улози полиморфизама одабраних гена код пациенткиња оболелих од карцинома ендометријума у процени ризика за обольевање од наведене малигне болести.

Закључујемо да је предложена тема „Детерминанте геномске нестабилности у лимфоцитима периферне крви пациенткиња са карциномом ендометријума“ кандидата Александре Марковић оригинална идеја.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз постовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације.

Први део дисертације подразумевао би детаљно прикупљање литературних података о карциному ендометријума, релевантним биомаркерима ризика за развој као и за дијагнозу карцинома. Наредни корак би био избор пациенткиња са новодијагностикованим карциномом ендометријума, као и контролних здравих жена. Експериментална студија имаће за циљ да се применом микронуклеус теста (који детектује дволанчане прекиде молекула ДНК), као и теста за детекцију промена на нивоу ДНК типа једноланчаних

прекида (комет теста) на лимфоцитима периферне крви, утврди ниво оштећења наследног материјала на узорку од 60 пациенткиња оболелих од карцинома ендометријума и 30 контролних здравих жена. Применом RFLP-PCR методе анализираће се полиморфизми гена одговорних за репарацију ДНК, *XRCC3* (rs861539), *APE1* (rs3136820) и *ERCC2* (rs13181), на основу чега би се утврдила евентуална генетичка предиспозиција и ризик за обольевање од карцинома ендометријума. Укључујући фактор у одабиру пациенткиња је новодијагностикован карцином ендометријума који је потврђен патохистолошком анализом, док су искључујући фактори дијагностиковање два или више карцинома, дуготрајна хронична болест, терапија или излагање познатом агенсу до 6 месеци пре пункције крви. Анализа резултата ће се спровести у односу на стадијум болести, године старости, крвну групу по АВО систему и факторе стила живота (пушење цигарета и начин исхране). Резултати експерименталих истраживања ће бити статистички обрађени применом SPSS пакета. Добијени резултати у овој докторској дисертацији пружили би одговор о геномској нестабилности, утицају полиморфизма на геномску нестабилност у лимфоцитима периферне крви пациенткиња оболелих од карцинома ендометријума и процени ризика за обольевање од наведене малигне болести. Због свега наведеног добијени резултати ове докторске дисертације били би од изузетног научног значаја у области хумане генетике.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације.

Институт за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове дисертације предложио др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Редовни професор Оливера Милошевић-Ђорђевић се активно бави научно-истраживачким радом из у же научне области Генетика и еволуција, има публиковане радове у међународним научним часописима и већи број саопштења на међународним и националним скуповима. Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, као и поље истраживања предложеног ментора, сматрамо да др Оливера Милошевић-Ђорђевић испуњава Законом и одговарајућим Правилником Универзитета у Крагујевцу предвиђене услове да буде ментор ове докторске дисертације.

6. Научна област дисертације

Предложена тема докторске дисертације припада научној области Биологија, а ужој научној области Генетика и еволуција.

7. Научна област чланова комисије

Ментор и предложени чланови комисије се баве научно-истраживачким радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова који су објављени у међународним часописима, као и искуство у образовању научног подмлатка у својим институцијама.

Састав комисије је следећи:

1. Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор – ментор рада
Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
Ужа научна област: Генетика и еволуција
2. Др Гордана Јоксић, научни саветник - члан комисије
Институт за нуклеарне науке Винча, Београд
Научна област: Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија
3. Др Дарко Грујићић, доцент –председник комисије
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Генетика и еволуција

8. Кратка биографија кандидата

Марковић Александра је рођена 28.08.1991. године у Краљеву, општина Краљево, Република Србија. Основну школу „Свети Сава“, као и средњу Медицинску школу завршила је у Краљеву са одличним успехом. Школске 2010/2011. године уписала се на Основне академске студије Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Институт за биологију и еколођију, смер Биологија. Основне академске студије је завршила 2014. године, са просечном оценом 8,56 и стекла стручни назив Дипломирани биолог. Мастер академске студије Биологије је уписала школске 2014/2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Завршни рад под називом "Компаративна студија ефекта метанолских екстраката *Teucrium polium* и *Teucrium scordium* у митомицином Ц-индукованим лимфоцитима периферне крви здравих донора *in vitro*" одбранила је 21.09.2015. године и завршила студије са просечном оценом 10,00 чиме је стекла

академско звање Мастер биолог. За постигнут успех и остварену просечну оцену 10,00 на МАС Биологије, награђена је од стране Природно-математичког факултета за најбољег дипломираног студента.

Докторске академске студије Биологије уписала је школске 2016/2017. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу под менторством проф. др Оливере Милошевић-Ђорђевић и за област истраживања бира Генетику. Успешно је положила испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија са просечном оценом 9,33. Кандидат се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за генетику и Лабораторији за молекуларну биологију Института за биологију и еколоџију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. У току свог научно-истраживачког рада стекла је теоријска знања из области Генетике и овладала техникама из области Цитогенетике и Молекуларне биологије, које са успехом примењује.

Од 01.04.2017. године, као стипендиста-докторанд Министарства просвете, науке и технолошког развоја (број уговора 451-03-1629/2017-14/ев. број: 2127) ангажована је на пројекту Министарства под називом „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци“ (евиденциони број пројекта ИИИ41010). У звање истраживач-приправник за научну област Биологија у Институту за биологију и еколоџију, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, изабрана је 17.05.2017. године одлуком Наставно-научног већа Факултета бр. 340/X-2. Од 03.07.2019. године је запослена као истраживач-приправник у оквиру пројекта ИИИ41010 на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу.

Школске 2017/2018 године била је ангажована у извођењу практичне наставе из предмета Цитогенетика (Основне академске студије Биологије) и Хумана и медицинска генетика (Мастер академске студије Биологије) у Институту за биологију и еколоџију, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

9. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Александре Марковић објављени су у научним часописима међународног значаја из категорије M22 – 1 рад и M23 – 3 рада, као и саопштења на националним научним скуповима из категорије M64 – 6 саопштења).

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20):

1. Mihaljević O., Živančević-Simonović S., Milošević-Djordjević O., Jovanović D., Todorović Ž., Grujičić D., Radović Jakovljević M., Tubić J., Marković A., Paunović M., Stanojević-Pirković M., Marković S. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases. *Mutagenesis*. 2018, 33 (5-6): 1–7. M22; IF₂₀₁₈=2,898; ISSN 0267-8357; DOI:10.1093/mutage/gey037
2. Milošević-Djordjević O., Radović Jakovljević M., Marković A., Stanković M., Ćirić A., Marinković D, Grujičić D. Polyphenolic contents of *Teucrium polium* L. and *Teucrium scordium* L. associated with their protective effects against MMC induced chromosomal damage in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Turkish Journal of Biology*. 2018, 42, 152-162. M23, IF₂₀₁₈=0,662; ISSN 1300-0152; DOI: 10.3906/biy-1707-36
3. Grujičić D., Marković A., Tubić Vukajlović J., Stanković M., Radović Jakovljević M., Ćirić A., Djordjević K., Planojević N., Milutinović M., Milošević-Djordjević O. Genotoxic and cytotoxic properties of two medical plants (*Teucrium arduini* L. and *Teucrium flavum* L.) in relation to their polyphenolic contents. *Mutation Research*. 2020, 852, 503168. M23, IF₂₀₁₈=2,256; ISSN 1383-5718; DOI: 10.1016/j.mrgentox.2020.503168
4. Kosanić M., Petrović N., Milošević-Djordjević O., Grujičić D., Tubić J., Marković A., Stanojkovic T. The Health Promoting Effects of the Fruiting Bodies Extract of the peppery milk cap mushroom *Lactarius piperatus* (Agaricomycetes) from Serbia. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2020, 22 (4): 347-357. M23, IF₂₀₁₈=1,423, ISSN 1521-9437; DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2020034167

Саопштења објављена на скуповима националног значаја штампани у изводу (M64):

1. Tubić J., Marković A., Radović Jakovljević M., Ćirić A., Grujičić D., Ranković B., Kosanić M., Stanojkovic T., Milošević-Đorđević O. Chemical composition and biological activities of acetone extracts of *Hydnus repandum* and *Craterellus cornucopioides* mushrooms. Book of Abstracts of First Congress of Molecular Biologists of Serbia (CoMBoS) with international participation, Belgrade, Serbia. 2017, Book of Abstracts, pp. 84. ISBN 978-86-7078-136-8.
2. Marković A., Tubić J., Stanković M., Radović Jakovljević M., Grujičić D., Marinković D., Milošević-Djordjević O. Antimutageni efekat biljaka *Teucrium arduini* i *Teucrium flavum* u

- humanim limfocitima periferne krvi tretiranim mitomicinom C *in vitro*. Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo. 2018, Knjiga sažetaka, str. 131. ISBN 978-86-81413-08-1.
3. Tubić J., Marković A., Ranković B., Kosanić M., Djelić N., Radaković M., Grujičić D., Milošević-Djordjević O. Komet test u detekciji antigenotoksičnog efekta etanolskog ekstrakta gljive *Lactarius piperatus*. Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo. 2018. Knjiga sažetaka, str. 135. ISBN 978-86-81413-08-1.
 4. Marković A., Tubić J., Grujičić D., Radojević I., Raković I., Djelić G., Mihailović N., Milošević-Djordjević O. Evaluation of the genotoxic effect of methanolic extracts of different parts of *Achilea ageratifolia* var.*serbica*. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-11, pp 124. ISBN 978-86-87109-15-5.
 5. Tubić J., Milošević-Djordjević O., Marković A., Grujičić D., Topuzović M., Čomić Lj., Radojević I. *Najas marina* extract protects against mitomycin C-increased mutagenicity in human lymphocytes *in vitro*. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-09, pp 122. ISBN 978-86-87109-15-5.
 6. Radović Jakovljević M., Marković A., Tubić J., Grujičić D., Stanković M., Vuković N., Vukić M., Milutinovic M., Milošević-Djordjević O. Cytotoxic and genotoxic properties of plant *Artemisia vulgaris* L. 6. Congres of the Serbian Genetic Society. Vrnjačka Banja, Serbia. 2019, Book of Abstracts 03-10, pp 123. ISBN 978-86-87109-15-5.

ЗАКЉУЧАК

На основу наведених чињеница закључујемо да је предложена тема докторске дисертације „**Детерминанте геномске нестабилности у лимфоцитима периферне крви пацијенткиња са карциномом ендометријума**“ добро дефинисана и заснована на савременим научним сазнањима. Сматрамо да кандидат Александра Марковић испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора докторске дисертације предлажемо проф. др Оливеру Милошевић-Ђорђевић, редовног професора Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, да усвоји Извештај о научној заснованости теме и подобрости кандидата Александре Марковић и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

У Крагујевцу

01.06.2020.

КОМИСИЈА

Оливера Милошевић-Ђорђевић

Др Оливера Милошевић-Ђорђевић, редовни професор - ментор
рада, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички
факултет. Ужа научна област: Генетика и еволуција

Гордане Јоксић

Др Гордане Јоксић, научни саветник - члан комисије,
Институт за нуклеарне науке Винча, Београд. Научна област:
Биологија, ужа научна област: Генетичка токсикологија

д. Дарко Грујић

Др Дарко Грујић, доцент - председник комисије,
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу.
Ужа научна област: Генетика и еволуција