

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/18, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj određivanja RAD 51 genskog polimorfizma u cilju predikcije nastanka ili prognoze u lečenju kolorektalnog karcinoma kod populacije u Srbiji“

kandidata Mr sci med dr Jelene Petrović Šunderić, zaposlene u Klinici za digestivnu hirurgiju, !. hirurškoj klinici KCS u Beogradu. Mentor je Ac. Prof. dr Zoran Krivokapić, a komentor Prof dr Momčilo Ristanović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Novaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Velimir Marković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. VNS Aleksandra Nikolić, IMGGI

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Petrović Šunderić napisana je na ukupno 129 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, predmet i ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 3 tabele, 28 grafikona i 11 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je prvo objašnjena anatomija kolona i rektuma, a potom značaj kolorektalnog karcinoma kroz analizu epidemiologije i etiologije. Navedeni su nasledni i spoljašnji faktori

koji mogu dovesti do pojave ove bolesti. Objasnjeni su genetički putevi karcinogeneze i dat akcenat na ulogu RAD51 u reparaciji oštećenja DNK i uopšteno o dosadašnjim istraživanjima i saznanjima o ulozi ovog gena u karcinogenezi i povezanosti sa osetljivošću na druge vidove onkoloških terapija. Na adekvatan način je opisana preoperativna dijagnostika kolorektalnog karcinoma, kao i postoperativno određivanje stadijuma bolesti i drugih karakteristika od strane patologa. Pored toga su i adekvatno i detaljno opisani svi aktuelni vidovi lečenja: hirurgija, radioterapija i hemioterapija.

Predmet i ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanje genotipa RAD 51 172 G>T kod pacijenata sa kolorektalnim kancerom i kontrola, koreliranjem RAD 51 172 G>T genotipa i kliničkih i patohistoloških karakteristika tumora određivanja metastatskog potencijala mutacije RAD 51 smislu rane pojave udaljenih metastaza i/ili lokalnog recidiva, korelacijom lokalnog odgovora (regresija/progresija) na neoadjuvantnu (preoperativnu) radiohemioterapiju kod pacijenata sa karcinomom rektuma u odnosu na postoperativnu procenu patologa, kao i na postoperativno praćenje pacijenata sa različitim genotipima RAD 51 172 kroz standardne kontrole u cilju ocene preživljavanja i progresije bolesti.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj kliničkoj prospektivnoj i delom retrospektivnoj studiji koja je sprovedena na III odeljenju Klinike za digestivnu hirurgiju, I hirurške klinike KCS. Opisani su kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, način sakupljanja uzoraka i kriterijumi za određivanje kontrolne grupe. Svi pacijenti su imali dijagnostikovan kolorektalni adenokarcinom i bili su operisani na I hirurškoj klinici KCS, a u toku hospitalizacije im je uziman uzorak krvi, koji je adekvatno transportovan na Institut za humanu genetiku Medicinskog fakulteta u Beogradu, gde je vršen genetički deo istraživanja metodama koje su detaljno opisane

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 349 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U rezultatima su opisane opšte karakteristike ispitanika na početku studije i lokalizacije posmatranih tumora. Opisano je prisustvo polimorfizma 172GT i učestalost alela u grupi ispitanika je upoređena sa kontrolnom grupom, gde nije viđena značajna razlika. Potom je je vršena analiza distribucije polimorfizma i poređenje u odnosu na kliničke karakteristike ispitanika (nivo tumorskog markera CEA u serumu, mucinske produkcije tumora, pozicije i stadijuma tumora, prisustvo metastaza i vrstu lečenja kome su podvrgnuti (operacija sa i bez neodjuvantne hemioradioterapije). Ocenjivana je i povezanost određenog genotipa sa odgovorom na pre i postoperativnu terapiju, kao i sa patohistološkim karakteristikama tumora i adekvatnošću svih vidova lečenja. Ovim se podrazumeva analiza povezanosti genotipova sa agresivnošću tumora i odgovor na preoperativno zračenje i postoperativnu hemioterapiju, kao i adekvatnost operativnog lečenja. Kao jedna od patohistoloških karakteristika tumora ocenjivana je i povezanost sa lokalnom dezmozoplastičnom reakcijom peritumorskog tkiva, koja je poznata kao lošiji prognostički faktor u smislu pojave ranog recidiva ili metastaza bolesti.

Učinjena je i analiza dvogodišnjeg preživljavanja i perioda bez bolesti u odnosu na prisustvo genotipova, obzirom da se u prve dve godine nakon operacije javlja najveći broj metastaza i/ili lokalnog recidiva, kojom nije nađena statistički značajna razlika između grupa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Postoji mali broj naučnih radova baziranih na korelaciji polimorfizma 172GT RAD51 i kolorektalnog karcinoma. U dostupnoj literaturi je nađena samo jedna studija koja se bavila ispitivanjem ovog polimorfizma kod kolorektalnog karcinoma (Romanowic-Makowska i sar. 2012.) i kojom nisu nađene značajnosti u povezanosti genotipova i karakteristika tumora.

Ovaj polimorfizam je povezivan sa planocelularnim karcinomom glave i vrata i metaanalizama je zaključeno da može biti povoljan prognostički faktor, što je 2015. objavio Kong sa saradnicima.

Druge studije su bavile odnosom ovog polimorfizma i drugih karcinoma, kao što su karcinom dojke i jajnika, ali za sada nije nađena korelacija.

Naša studija je prva koja analizira detaljno neke karakteristike tumora, kao što je dezmostična reakcija, i nalazi značajnost sličnu studiji o karcinomima glave i vrata, gde se izvodi zaključak da je ovaj polimorfizam može biti povoljan prognostički faktor i kod obolelih od karcinoma kolona ili rektuma.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

„Polymorphism RAD51 172G>T in Serbian patients with colorectal cancer” by Jelena Petrovic Sunderic, Sandra Dragicevic, Mina Krnjajic, Momcilo Ristanovic, Aleksandra Nikolic and Zoran Krivokapic, JBUON 2018 (in press)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj određivanja RAD 51 genskog polimorfizma u cilju predikcije nastanka ili prognoze u lečenju kolorektalnog karcinoma kod populacije u Srbiji“ dr Jelene Petrović Šunderić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja genetskih predispozicija u obolevanju i lečenju kolorektalnog karcinoma.

Pored adekvatne analize kliničkih i demografskih podataka, koji su u skladu sa svetskim standardima, prvi put se pravi detaljan osvrt na sve karakteristike tumora i dobijaju značajni rezultati, za koje verujemo da su temelji za dalje razumevanje onkogenetike.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jelene Petrović Šunderić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivana Novaković

Prof. dr Velimir Marković

VNS Aleksandra Nikolić

Mentor:

Ac. Prof. dr Zoran Krivokapić

Komentor

Prof. dr Momčilo Ristanović
