

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На I редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 13. 10. 2023. године, на основу молбе ментора, др Горана Баришића, ванредног професора, Медицинског факултета Универзитета у Београду и проф. др Катарине Зељић, ванредног професора Биолошког факултета Универзитета Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Јоване Ј. Росић**, истраживача сарадника, Медицинског факултета Универзитета у Београду, под насловом: „**Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному**“, у саставу: др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет; др Сандра Драгичевић, научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство; др Велимир Марковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука је на седници одржаној 25. 2. 2021. године донело одлуку да даје сагласност на предлог теме докторске дисертације Јоване Ј. Росић под насловом: „Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному“. С обзиром да је један од иницијално именованих ментора преминуо (академик Зоран Кривокапић), Веће научних области природних наука је на седници одржаној 27. 10. 2022. године донело одлуку о промени једног ментора и именовало новог ментора др Горана Баришића, ванредног професора, Универзитет у Београду – Медицински факултет.

Докторска дисертација Јоване Ј. Росић је урађена у сарадњи Медицинског факултета, Универзитета у Београду, Клинике за дигестивну хирургију – Прве хируршке клинике, Универзитетског клиничког центра Србије и Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду. Експериментални део докторске дисертације урађен је у Лабораторији за молекуларну биологију Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду.

Докторска дисертација је написана на укупно 89 страна. Теза је уређена према упутству за техничко обликовање докторских дисертација које је прописано на Универзитету у Београду. У оквиру тезе се налазе сви неопходни делови: насловна страна на српском и енглеском језику, подаци о менторима и одређеној комисији за преглед и оцену докторске дисертације (1 страна), сажетак на српском и енглеском

језику са кључним речима (2 стране), листа скраћеница (4 стране), садржај (3 стране), увод (28 страна: стр. 1-28), циљеви рада (1 страна: стр. 29), материјал и методе (15 страна: стр. 30-44), резултати (20 страна: стр. 45-64), дискусија (7 страна: стр. 65-71), закључци (2 стране: стр. 72-73), литература (11 страна: стр. 74-84), биографија аутора (1 страна: стр. 85), изјава о ауторству (1 страна: стр. 86), изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна: стр. 87) и изјава о коришћењу (2 стране: стр. 88-89). У оквиру докторске дисертације се налази 26 слика. Преузете и модификоване слике су у уводу правилно цитиране према основном извору за који је рађена модификација. Дисертација садржи укупно 22 табеле. У попису литературе се налази 207 цитираних литературних извора. Све референце у попису су дате у униформном цитатном стилу.

Анализа докторске дисертације

Кандидаткиња Јована Ј. Росић се у докторској дисертацији бавила испитивањем релативног нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* код испитаника са колоректалним карциномом. Поред тога, изучавана је и експресија *SMAD4* гена и односа *SMAD7/SMAD4* гена, њихов дијагностички, прогностички и предиктивни значај у колоректалном карциному (eng. *colorectal cancer*, CRC).

Поглавље **Увод** (стр. 1-28) је организовано у 5 јасно логички одвојених целина које су од кључног значаја за научну тематику докторске дисертације. У првом делу *Колоректални карцином* (стр. 1-16), кандидаткиња даје најважније информације о епидемиологији и факторима ризика за настанак колоректалног карцинома, молекуларној основи и путевима колоректалне карциногенезе. Објашњен је природни ток његовог настанка, са детаљније описаним локално унапредовалим карциномом ректума (eng. *locally advanced rectal cancer*, LARC) и метастазама, најчешће у јетри (eng. *colorectal liver metastases*, CLM). Додатно, посебна пажња је посвећена најважнијим информацијама које се тичу дијагностике и лечења колоректалног карцинома. Истакнута је важност проналажења нових предиктивних молекуларних биомаркера који би унапредили лечење пацијената и избегавање прописивања терапије оним пацијентима код којих се не очекује одговор на неoadјувантну хемиорадиотерапију. У оквиру друге целине *TGF- β сигнални пут* (стр. 16-18), дато је детаљно објашњење овог сигналног пута, његових учесника и улога ове сигнализације у туморима, са посебним освртом на CRC. У оквиру треће и четврте целине уводног дела је дат детаљнији увид у улогу и значај гена *SMAD7* (стр. 19-24) и *SMAD4* (стр. 24). Последњи део увода *Регулаторна улога 3' нетранслатирајућег региона* (стр. 25-28) је посвећен улози коју има 3'UTR крај у регулацији експресије гена, а посебно посредством малих некодирајућих РНК молекула, микроРНК (миРНК). Ради једноставнијег и илустративнијег сагледавања проблематике представљене у уводу, кандидаткиња је користила сликовне и табеларне приказе - 14 слика и 4 табеле. Целокупан увод је обликован тако да даје јасан и савремен преглед проблематике од интереса и указује на значај даљих молекуларно генетичких испитивања у овој области. Стилски уједначеног језика, кандидаткиња прецизно издваја најважније

литературне податке од значаја за изучавање проблематику, које правилно цитира, тако да се стиче јасан утисак важности проучавања учесника TGF- β сигналног пута у развоју и прогресији колоректалног карцинома и одговора на неoadјувантну хемиоррадиотерапију (eng. *neoadjuvant chemoradiotherapy*, nCRT).

Циљеви докторске дисертације су јасно наведени и проистичу из проблематике која је подробно појашњена у уводном делу тезе. Кандидаткиња је најпре дефинисала општи циљ докторске дисертације који је подразумевао испитивање значаја обрасца експресије *SMAD7* гена и његовог односа са геном *SMAD4*, као и присуства генетичке варијабилности у 3'UTR-у *SMAD7* гена у прогресији и току колоректалног карцинома и предикцији одговора на терапију. Специфични циљеви који су проистекли из општег циља тезе су јасно наведени и приказујемо их у целисти (преузето из докторске дисертације):

1) Анализа експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена у прогресији карцинома колоректума и одговору на терапију у оквиру које је испитиван/а:

- a) разлика у нивоу експресије и односу *SMAD7* и *SMAD4* гена између ћелијских линија карцинома колона и немалигног епитела колона;
- b) промена нивоа експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена у ћелијама SW620 након третмана хемотерапеутицима, бевацизумабом и њиховим комбинацијама;
- c) разлика у нивоу експресије и односу *SMAD7* и *SMAD4* гена између примарног туморског ткива и упареног околног нетуморског ткива мукозе ректума пореклом од истих LARC испитаника и њихов потенцијал као дијагностичких биомаркера;
- d) разлика у нивоу експресије и односу *SMAD7* и *SMAD4* гена између ткива колоректалних метастаза и упареног околног нетуморског ткива јетре пореклом од истих CLM испитаника и њихов потенцијал као дијагностичких биомаркера;
- e) разлика у нивоу експресије и односу *SMAD7* и *SMAD4* гена између туморских ткива примарног (LARC) и метастатског (CLM) колоректалног карцинома;
- f) промена нивоа експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена у примарном туморском и околном нетуморском ткиву LARC испитаника након nCRT;
- g) транслациони потенцијал нивоа експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена као предиктивних биомаркера одговора на nCRT код LARC пацијената;
- h) повезаност нивоа експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена са клиничко-патолошким одликама испитаника.

2) Генетичка анализа и алел-специфична експресија *SMAD7* 3'UTR варијанти у карциному колоректума у оквиру које је испитиван/а/о:

- a) присуство генетичке варијабилности у 3'UTR-у *SMAD7* гена у ћелијским линијама карцинома колона и герминативних и соматских варијанти у ткивима CRC испитаника;
- b) баланс у експресији алела свих детектованих варијанта у 3'UTR-у *SMAD7* гена у ћелијским линијама карцинома колона и ткивима CRC испитаника;

- c) постојање функционалних последица на ефикасност везивања миРНК свих детектованих варијанта у 3'UTR-у *SMAD7* гена у ћелијским линијама карцинома колона и ткивима CRC испитаника *in silico* предикцијом;
- d) повезаност присуства генетичке варијабилности у 3'UTR-у *SMAD7* гена са демографским и клиничко-патолошким одликама испитаника.

У делу **Материјал и методе** су у оквиру потпоглавља насловљеног *Ћелијске линије* (стр. 30-31) наведене коришћене ћелијске линије и у наредном потпоглављу третмани ћелија хемиотерапеутицима и биолошким терапеутиком бевацизумабом (стр. 31). Потпоглавље *Испитаници* (стр. 31-32) садржи детаљан опис група пацијената који су укључени у ову студију. Укупно 85 пацијената са колоректалним карциномом (CRC) и метастатском формом болести (CLM) који су лечени, оперисани и праћени на Клиници за дигестивну хирургију – Првој хируршкој клиници Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од јануара 2017. године до октобра 2020. године су категорисани у три групе. Прва група пацијената (А група) је обухватила 19 пацијената са локално унапредовалим карциномом ректума (LARC) који су добили неoadјувантну хемиорадиотерапију и од којих су прикупљени узорци туморског и околног нетуморског ткива пре (19 пацијената) и након (10 пацијената) ординирани терапије. Друга група (Б група) је обухватила 16 пацијената са CLM који нису примали терапију за метастатску болест. Од ових пацијената су прикупљени узорци метастатског ткива јетре и околног нетуморског ткива јетре. Трећа (Ц) група је обухватила највећи број пацијената – њих 50 са примарним колоректалним карциномом који нису примали терапију. У оквиру ове хетерогене групе се налазило 32 пацијента са карциномом колона и 18 са карциномом ректума, а од пацијената су узети узорци туморског и околног нетуморског ткива. Кандидаткиња је указала да су етички стандарди приликом регрутовања пацијената за научну студију као и прикупљања биолошког материјала примењени и поштовани, што је потврђено добијеним етичким одобрењем од стране Универзитетског клиничког центра Србије. У наставку секције Материјал и методе, кандидаткиња је дала подробен приказ поступка изолације РНК из прикупљених биолошких узорака (стр. 33) и коришћених ћелијских линија, одређивање концентрације и чистоће изоловане РНК, синтеза комплементарне ДНК реакцијом реверзне транскрипције, одређивање релативног нивоа експресије циљних гена и алел специфичне експресије детектованих варијанти појединачног нуклеотида. Детаљно су описани и поступци изолације ДНК, одређивање концентрације и провера чистоће изоловане ДНК, реакције ланчане полимеризације, пречишћавања и секвенцирање ДНК методом по Сангеру. Претпоследње потпоглавље садржи опис начина *in silico* предикције ефекта детектованих варијанти на ефикасност везивања миРНК. У потпоглављу *Статистичка обрада података* (стр. 44) наведени су сви тестови који су коришћени при обради добијених резултата. Детаљност у писању материјала и метода омогућава да се исти или слични експерименти понове праћењем наведених протокола.

Резултати су у оквиру докторске дисертације уобличени у 11 потпоглавља. Резултати су приказани табелама и сликама и сви прикази су пропраћени одговарајућим објашњењима и позивима на табелу и/или слику у тексту докторске дисертације.

Кандидаткиња је нагласила које табеле и/или сликовни прикази су у идентичном формату приказани на енглеском раду у публикацијама које су проситекле из ове докторске дисертације.

Почетни део резултата (стр. 45) се односи на испитивање експресије и односа *SMAD7/SMAD4* гена у ћелијским линијама карцинома колона и немалигног епитела колона. Установљено је да је однос *SMAD7/SMAD4* био значајно повишен у анализираним ћелијским линијама карцинома у односу на немалигни епител колона, осим у случају ћелијских линија DLD-1 и HCT116.

Ћелијска линија SW620 је даље коришћена за *in vitro* третман хемиотерапеутицима и биолошким терапеутиком бевацизумабом, након чега је утврђивана експресија гена од интереса за овај докторат и њиховог односа (стр. 46). Утврђено је да је ниво *SMAD7* и однос *SMAD7/SMAD4* био знатно повишен након третмана 5-флуороурацилом, оксалиплатином и бевацизумабом у комбинацији са 5-флуороурацилом, оксалиплатином (FOX). Када је реч о *SMAD4*, експресија је била повишена само након третмана бевацизумабом.

У оквиру трећег дела резултата (стр. 47-49), кандидаткиња је табеларно приказала демографске и клиничко-патолошке одлике испитаника који су укључени у део истраживања који се односио на анализе на биолошким узорцима тумора и нетуморског ткива прикупљених током хируршке интервенције. Јасно су издвојене одлике све три групе пацијената LARC, CLM и CRC.

Четврти део (стр. 49-53) садржи приказе резултата који се односе на експресију *SMAD7* и *SMAD4* гена и њиховог односа у туморским и нетуморским ткивима LARC и CLM пацијената. Код LARC групе пацијената, експресија *SMAD4* гена је била значајно снижена у туморском ткиву, док је однос *SMAD7/SMAD4* био значајно повишен у туморском у поређењу са нетуморским ткивом. Експресија гена *SMAD7* се није разликовала између анализираних ткива, као ни однос *SMAD7/SMAD4* код пацијената са метастатском болешћу. У оквиру овог дела је приказан и дијагностички потенцијал експресије и односа *SMAD7* и *SMAD4* гена за биомаркер који би се могао користити у разликовању туморског од околног нетуморског ткива код LARC и CLM пацијената. Као потенцијално добар дијагностички маркер код LARC и CLM пацијената се издвојила експресија *SMAD4* гена, док је однос *SMAD7/SMAD4* показао потенцијал само код LARC, а експресија *SMAD7* само код CLM пацијената.

Важан аспект резултата се односио на промену експресије *SMAD7* и *SMAD4* гена и њиховог односа у туморском и околном нетуморском ткиву LARC пацијената након примењене неoadјувантне хемиоррадиотерапије (стр. 54-55). Није утврђено постојање разлике у експресији појединачних гена и њиховог односа у овим типовима анализираних ткива након хемиоррадиотерапије. Такође, није утврђено постојање разлике у експресији *SMAD7* и *SMAD4* нити њиховог односа у туморским и нетуморским ткивима пре и након примењене терапије.

Шести део резултата (стр. 56-57) указује да се експресија *SMAD7* и однос *SMAD7* и *SMAD4* гена може потенцијално користити као предиктивни молекуларни биомаркер за разликовање доброг од лошег патолошког одговора тумора на примењену неoadјувантну хемиоррадиотерапију, што није био случај када је реч о експресији *SMAD4* гена.

Повезаност експресија анализираних гена и њиховог односа са клиничко-патолошким одликама две групе пацијената укључене у анализе експресије (LARC и CLM) је приказана у седмом делу поглавља резултати (стр. 58). Од значајних асоцијација је уочено да је код CLM испитаника експресија гена *SMAD7* била значајно нижа код пацијената који су примили неoadјувантну и/или адјувантну терапију за примарну

болест у односу на оне који нису, а значајно виша код пацијената са N0 стадијумом примарне болести у односу на оне са N1 и N2 стадијумом.

Генетичка варијабилност 3'UTR-а *SMAD7* гена у ћелијским линијама и туморским ткивима испитаника је резултовала детекцијом четири различите варијанте појединачних нуклеотида, међу којима је нова соматска мутација *Novel 1* откривена у туморском ткиву пацијента са метастатском болешћу (стр. 59-62). Детектоване варијанте у 3'UTR крају су испољавале алелску неравнотежу и модификовале места везивања микро РНК (стр. 63). Измењен однос *SMAD7/SMAD4* у туморским ћелијама и ткивима указује на значај нарушавања овог баланса у прогресији туморске болести. Последњи део резултата (стр. 64) се односи на повезаност присуства генетичких варијанти у 3'UTR-у *SMAD7* гена са демографским и клиничко-патолошким одликама пацијената и нису уочене значајне асоцијације.

Дискусија је организована у две јасно одвојене целине које су дате на основу постављених и реализованих циљева и добијених резултата у оквиру докторске дисертације. У првом делу (стр. 65-69) је дискутовано о експресији и односу *SMAD7* и *SMAD4* гена у прогресији колоректалног карцинома и одговору на неoadјувантну хемиорадиотерапију. Други део (стр. 69-71) се односи на дискусију резултата генетичке варијабилности и алел специфичне експресије *SMAD7* 3'UTR детектованих варијанти. Кандидаткиња је добро текстуално обликовала и водила исцрпну дискусију и вршила упоређивање резултата добијених овом докторском дисертацијом са резултатима из литературе. При вођењу дискусије навођени су савремени научни радови.

На основу резултата добијених приликом спровођења експеримената у оквиру докторске дисертације, кандидаткиња је извела закључке који су представљени јасно. **Закључци** ове докторске дисертације су били следећи (преузето у целости из докторске дисертације):

- Поређење испитиваних експресионих профила између примарног туморског ткива и упарене околне нетуморске мукозе ректума, као и резултати добијени *in vitro* поређењем малигнух са немалигнућом ћелијском линијом колона, показали су да је баланс између експресије *SMAD7* и *SMAD4* значајнији за ћелију од пуког губитка или смањења експресије *SMAD4* или прекомерне експресије *SMAD7*. Однос ова два гена је измењен у малигним ћелијама и има потенцијал дијагностичког биомаркера за дискриминацију туморског од нетуморског ткива код LARC испитаника.

- Поређење испитиваних експресионих профила између колоректалних метастаза у јетри и упареног околног нетуморског ткива јетре показало је значајну дерегулацију и *SMAD7* и *SMAD4* гена у ткивима метастаза, али се упркос томе однос *SMAD7/SMAD4* није значајно разликовао између поређених ткива, па није потврђен као дијагностички биомаркер код CLM испитаника.

- Експресија *SMAD4* гена је била значајно снижена у метастазама CLM испитаника у поређењу са примарним туморима LARC испитаника, у којима је ниво *SMAD4* такође био снижен у односу на неизмењену ректалну мукозу, што указује на додатну функционалну инактивацију *SMAD4* у току прогресије болести и туморске инвазије.

■ Експресија *SMAD7* у SW620 ћелијама је била значајно повишена под утицајем свих третмана и њихових комбинација, са изузетком снижене експресије у ћелијама третираним само бевацизумабом, док је једини значајан ефекат терапије на експресију *SMAD4* било њено повећање у ћелијама третираним управо само бевацизумабом. Супротни профили експресије *SMAD7* и *SMAD4* гена у ћелијама третираним само бевацизумабом и другим хемиотерапеутским режимима су вероватно последица разлика у механизмима деловања ових лекова, а даља истраживања би требало да испитају како бевацизумаб доводи до повећања *SMAD4* експресије и зашто се овај позитивни ефекат анулира у комбинацији са цитотоксичним FOX третманом. За валидацију ових резултата би требало користити сфероиде или органоиде, чија тродимензионална организација верније опонаша туморско микроокружење и међућелијске интеракције од коришћених дводимензионалних ћелијских линија.

■ Неоадјуватна хемиорадиотерапија није имала утицаја на експресију и однос *SMAD7* и *SMAD4* у туморским и нетуморским ткивима LARC испитаника, што је у супротности са значајним променама забележеним у *in vitro* третманима ћелијске линије SW620. Овај резултат би требало валидирати у студији са већим бројем испитаника.

■ Експресија *SMAD7*, мерена у туморима LARC испитаника пре примљене пCRT, била је значајно повишена код оних са добрим у односу на оне са лошим патолошким одговором и показала је одличну моћ као биомаркер за дискриминацију доброг од лошег туморског одговора на пCRT, што указује на потенцијалну предиктивну вредност коју *SMAD7* експресија има код LARC пацијената лечених пCRT, а коју би требало валидирати у студији са већим бројем испитаника.

■ Генетичка анализа *SMAD7* 3'UTR варијанти у карциному колоректума показала је низак степен генетичке варијабилности, с обзиром да је детектовано присуство свега четири различите SNV у укупно девет испитаника и једној ћелијској линији. Међу њима је једна соматска генетичка варијанта у метастатском ткиву CLM испитаника, *Novel 1* (позиција chr18:48920364; алели G>C), која је као нова варијанта први пут пријављена у бази података NCBI *GenBank*, док су остале три генетичке варијанте (rs16950113, rs1050799536 и rs1043778717) већ биле познате герминативне SNV.

■ Алел-специфична експресија детектованих варијанти указала је на висок степен алелске неравнотеже која је у одређеној мери била присутна у експресији свих детектованих варијанта у 3'UTR-у *SMAD7* гена у ћелијским линијама колона и туморским и нетуморским ткивима CRC испитаника.

■ *In silico* предикције су потврдиле постојање функционалних последица детектованих варијанти у 3'UTR-у *SMAD7* гена, које подразумевају утицај на ефикасност везивања мРНК (нарушавање постојећих и креирање нових места везивања), што указује на њихову потенцијално значајну регулаторну улогу.

Реализацијом докторске дисертације, презентованим резултатима и изведеним закључцима, кандидаткиња је указала на важност релативног нивоа *SMAD7* и *SMAD4* гена и њиховог односа у различитим фазама прогресије колоректалног карцинома. Такви подаци су важни за дубље молекуларно генетичко расветљавање развоја и

прогресије колоректалног карцинома, као једног од водећих узрочника смртности међу малигнитетима у нашој земљи и у свету. Добијени резултати невосмислено показују да је важно разматрати заједно нивое експресије ова два гена. Због могућности да одређивање нивоа *SMAD7* има предиктивни потенцијал за предвиђање одговора на терапију код LARC пацијената, требало би наставити даља истраживања у том смеру на већој групи пацијената. Како и доликује истраживачком раду, кандидаткиња је дала предлоге за будућа истраживања која би требало да валидирају предложене механизме који утичу на регулацију експресије *SMAD7* у CRC и разјасне њихов допринос и ефекте на малигни фенотип у CRC.

При писању докторске дисертације, кандидаткиња Јована Ј. Росић је цитирала 207 литературних извора који су релевантни за научну област докторске дисертације. Сви коришћени литературни извори су правилно и уједначеним стилем наведени у тексту и извршена је нумерација коришћене литературе у тексту докторске тезе. Комплетан попис коришћене литературе је дат у оквиру целине **Литература**.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Rosic J**, Dragicevic S, Miladinov M, Despotovic J, Bogdanovic A, Krivokapic Z, Nikolic A. SMAD7 and SMAD4 expression in colorectal cancer progression and therapy response. *Experimental and Molecular Pathology*. 2021;123:104714.

IF₂₀₂₁=4,401 (oblast: Pathology)

M21

Линк ка публикацији на интернету:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014480021001143?via%3Dihub>

2. **Rosic J**, Miladinov M, Dragicevic S, Eric K, Bogdanovic A, Krivokapic Z, Nikolic A. Genetic analysis and allele-specific expression of SMAD7 3'UTR variants in human colorectal cancer reveal a novel somatic variant exhibiting allelic imbalance. *Gene*. 2023;859:147217.

IF₂₀₂₂=3,500 (oblast: Genetics & Heredity)

M22

Линк ка публикацији на интернету:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111923000586?via%3Dihub>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Rosic J**, Miladinov M, Dragicevic S, Babic T, Krivokapic Z., Nikolic A. Genetic analysis of *SMAD7* 3'UTR in human colorectal cancer. 5th Congress of the Serbian Association for Cancer Research – SDIR “Translational potential of cancer research in Serbia”, 3 December 2021, Belgrade, Serbia (Virtual event), Book of Abstracts, p. 41
M34

2. **Rosic J**, Dragicevic S, Miladinov M, Despotovic J, Bogdanovic A, Krivokapic Z, Nikolic A. (2021). *SMAD7* and *SMAD4* expression and ratio in primary and metastatic colorectal cancer. *FEBS Open Bio*, 11: P-08.2-58. doi:10.1002/2211-5463.13205
M34

3. **Rosic J**, Dragicevic S, Miladinov M, Despotovic J, Krivokapic Z and Nikolic A. Analysis of *SMAD7* and *SMAD4* expression and ratio in colorectal cancer therapy response. The 4th European PhD and Postdoc symposium “EXPLORING LIFE DYNAMICS: In and out of equilibrium”, 12–14 May 2021, Milan, Italy (Virtual event), Book of Abstracts in progress
M34

4. **Rosic J**, Dragicevic S, Despotovic J, Babic T, Nikolic A, Miladinov M, and Krivokapic Z. Expression analysis of *SMAD7* in human colorectal cancer. 4th Congress of the Serbian Association for Cancer Research – SDIR “Bringing Science to Oncology Practice: Where is Serbia?”, 3–5 October 2019, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, p. 50
M34

Већу докторских студија
Наставно-научном већу
Биолошког факултета Универзитета у Београду

Провера оригиналности докторске дисертације

Обавештавамо Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду да је докторска дисертација под насловом „**Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному**“ кандидата Јоване Ј. Росић, Б3004/2017 послата на софтверску проверу оригиналности у Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“ 19. 9. 2023. године.

У Београду, 19. 9. 2023. године

Ментори

др Горан Баришић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет

др Катарина Зељић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Јоване Ј. Росић, под насловом „Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному“ представља савремен оригинални научни рад. Резултати проистекли из докторске дисертације су публиковани у два међународна часописа (један М21 и један М22 категорије) на којима је кандидаткиња први аутор, чиме је испуњен један од неопходних услова за завршетак докторске дисертације. Прелиминарни резултати добијени током израде тезе су презентовани на четири међународна конгреса. При прегледу докторске дисертације смо установили да је теза обликована према свим правилима предвиђеним на Универзитету у Београду, написана јасним и стручним научним језиком, доброг приказа резултата, са адекватном дискусијом и критичким освртом на добијене резултате.

Из начина на који је кандидаткиња Јована Ј. Росић приступила изучаваној проблематици, експерименталном раду који је укључио низ молекуларно-генетичких метода, начину приказа добијених резултата и критичком дискусијом уз коришћење прегледа савремене научне литературе из области, евидентно је да је реч о младом истраживачу који има способност и стручност у експерименталном раду, презентовању и публикавању резултата. Податак да је докторска дисертација реализована у сарадњи научне и клиничке институције указује на спремност кандидаткиње за мултидисциплинарни рад и приступ у научној проблематици којом се бавила. Добијени резултати су отворили нова питања за даљи истраживачки рад у расветљавању молекуларно генетичке основе развоја и прогресије колоректалног карцинома и одговора на неoadјуватну хемиорадиотерапију. То свеукупно указује на значајан академски допринос који ова докторска дисертација има.

Именована Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње **Јоване Ј. Росић** под називом „**Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному**“ и тиме омогући кандидаткињи јавну одбрану дисертације.

У Београду, 13. 10. 2023. године

КОМИСИЈА:

др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Сандра Драгичевић, научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Велимир Марковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет