

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Стојнев (Милчо) Славица
Датум и место рођења	16.08.1981. године, Панчево

### Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Медицина
Звање	Доктор медицине
Година уписа	2000/01.
Година завршетка	2008.
Просечна оцена	9,84

### Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	ДАС - Медицинске науке
Година уписа	2013.
Остварен број ЕСПБ бодова	180
Просечна оцена	10,00

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Анализа експресије трансформишућег фактора раста бета и ћелијских рецептора смрти у уротелном карциному мокраћне бешике и њихов прогностички значај
Име и презиме ментора, звање	Проф. др Љубинка Јанковић Величковић, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	Одлука НСВ број 8/19-01-005/18-033 од 06.07.2018. године

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	209
Број поглавља	8
Број слика (шема, графика)	Укупно 37: Увод (13 слика); Материјали и методе (1 слика); Резултати (9 слика, 14 графика).
Број табела	Укупно 30: Увод (5); Материјали и методе (1); Резултати (24 табеле).
Број прилога	0

### ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<b>Stojnev S, Krstić M, Ćukuranović Kokoris J, Conić I, Petković I, Ilić S, Milosević-Stevanović J, Janković Veličković L.</b> Prognostic Impact of Canonical TGF- $\beta$ Signaling in Urothelial Bladder Cancer. <i>Medicina</i> 2019; 55(6):302. <i>У овом раду анализиран је профил експресије кључних компоненти класичног сигналног пута трансформишућег фактора раста бета, TGF<math>\beta</math>-1, Smad2 и Smad4, у уротелном карциному мокраћне бешике. Студија је обухватила 404 тумора мокраћне бешике са средњим временом праћења пацијента 61 месец. Висока експресија TGF<math>\beta</math>-1 значајно је повезана са високим хистолошким градусом, узнапредовалим патолошким стадијумом болести и канцер-специфичним морталитетом, док је висока експресија Smad2 и Smad4 повезана са ниским градусом и стадијумом тумора. У анализи преживљавања пацијената, висока експресија Smad2 и Smad4 у тумору повезана је са дужијим укупним преживљавањем. Мултиваријантна регресиона анализа показала је да је TGF<math>\beta</math>-1 независни предиктор лоше прогнозе.</i>	M22
2	<b>Stojnev S, Ristić A, Krstić M, Ristić-Petrović A, Conić I, Petković I, Milenković J, Janković Veličković Lj.</b> Expression of epigenetic silencer EZH2 in early invasive pT1 urothelial bladder cancer.	

	<p>Acta Medica Medianae 2018; 57(3):48-54.</p> <p><i>Циљ истраживања је испитивање профила експресије транскрипционог репресора EZH2 у рано инвазивном уротелном карциному мокраћне бешике, анализа корелације EZH2 са клиничко-патолошким параметрима и процена његовог прогностичког значаја. Имунохистохемијски је анализирано 279 тумора инкорпорираних у ткивне микроареје. Висока нуклеарна експресија EZH2 нађена је у 44.5% тумора и значајно је била повезана са високим хистолошким гадусом, присуством sarcinoma in situ у околном уротелу и мушким полом. У анализи преживљавања, нађено је да је висока експресија EZH2 предвиђа лошији исход болести и краће преживљавање оболелих. Испитивање EZH2 у суперфицијално инвазивним туморима мокраћне бешике може помоћи у селекцији пацијената који захтевају интензивније клиничко праћење. 1</i></p>	M51
3	<p><b>Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Jankovic-Velickovic Lj, Conic I, Velickov A, Potic-Floranovic M, Mladenovic M, Todorovic J.</b> Expression of death receptors DR4 and DR5 in non-muscle-invasive bladder cancer. <i>Virchows Arch</i> 2018; 473 (Suppl 1): S185. The 30th European Congress of Pathology, 8 – 12 September 2018, Bilbao, Spain.</p> <p><i>У овом раду је имунохистохемијским методом анализирана експресија рецептора смрти DR4 и DR5, рецептора за TRAIL, чија активација индукује спољашњи пут апоптозе у ћелијама уротелног карцинома мокраћне бешике. Нађено је да је експресија рецептора смрти редукована или у потпуности изгубљена у скоро 30 процената уротелних карцинома који захватају само слузокожу или инфилтрују ламину проприју мукозе мокраћне бешике, као и да експресија ова два маркера снажно међусобно корелира. Редуција или губитак експресије рецептора DR4 и DR5 значајно је повезана са високим хистолошким гадусом уротелног карцинома.</i></p>	M34

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

### ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Кандидат др Славица Стојнев испунила је све предиспитне обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија – Медицинске науке. Докторанд је, као првопотписани аутор, израдила научни рад у којем је представљен део резултата истраживања које чини садржај ове докторске дисертације и објавила га у међународном часопису са рецензијом категорије M22 са импакт фактором ИФ: 1.467. Део резултата докторске дисертације објављен је у виду чланка у часопису националног значаја (M51) и у облику саопштења на међународном скупу (Европски конгрес патолога, M34). Др Славица Стојнев је аутор и коаутор значајног броја радова из области теме докторске дисертације, од чега 32 рада категорије M20, 8 радова категорије M50, 30 категорије M30. Одлуком Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу број 8/19-01-005/18-033 од 06.07.2018. године дата је сагласност на тему докторске дисертације, а након израђене дисертације, одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета и Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу број 8/19-01-005/19-045 од 25.10.2019. године именована је Комисија за њену оцену и одбрану. Докторанд Славица Стојнев, истраживач сарадник на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, испунила је све услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу за одбрану докторске дисертације.

### ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација кандидата Славице Стојнев има укупно 209 страница латинично куцаног текста, и састоји се из осам поглавља која чине: 1. Увод, 2. Преглед литературе, 3. Хипотеза и циљ истраживања, 4. Материјали и методе, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључак и 8. Литература. Осим наведених поглавља, дисертација садржи насловне стране и сажетке на српском и енглеском језику, информације о ментору, податке о научној и ужој области, УДК и ЦЕРИФ класификацију, захвалницу, садржај и листу скраћеница. Стил којим је дисертација написана је језички коректан, јасан и у потпуности одговарајући за представљање резултата научно-истраживачког рада.

У **Уводу** је сажето приказан проблем истраживања, са акцентом на до сада расветљеном значају и улози TGFβ сигнализације и ћелијских рецептора смрти у уротелном карциному мокраћне бешике. Поглавље **Преглед литературе** садржи пет засебних целина у којима су на јасан, систематичан и свеобухватан начин представљени актуелна сазнања и резултати досадашњих истраживања непосредно везаних за предмет истраживања. Најпре је представљен изузетно актуелан и исрпан преглед патохистолошке карактеризације, класификације и молекуларног профила уротелног карцинома мокраћне бешике. У следећим сегментима дат је приказ значаја и функције TGFβ у уротелном карциному, значај и улога апоптозе и рецептора смрти у карциному уротела, преглед улоге и интеракција TGFβ у регулацији апоптозе путем рецептора смрти и коначно, преглед релевантних, актуелних резултата везаних за епигенетску регулацију пре свега TGFβ у уротелном карциному, са акцентом на улогу EZH2. **Хипотеза и циљ истраживања** је поглавље у којем су представљене хипотезе и јасно и концизно постављени циљеви истраживања који из хипотеза логично проистичу. Циљеви су дефинисани у складу са темом и примењеном методологијом. У поглављу **Материјали и методе** детаљно су представљени и описани методолошки истраживачки поступци, а у складу са принципима научно-истраживачке методологије. Изнети су детаљно и прецизно методи прикупљања података у току праћења пацијената, селекције хистопатолошких узорака тумора и описане детаљно процедуре конструкције ткивног микрониза и извођења имунохистохемијског бојења, његове анализе и интерпретације. Описана је статистичка методологија примењивана у анализи прикупљених података и добијених резултата. У поглављу **Резултати** изнет је детаљан преглед добијених резултата истраживања, који су опсежно документовани и јасно представљени на систематизован и прецизан начин, помоћу табеларних и графичких приказа статистичке анализе добијених резултата истраживања и уз адекватне илустративне микрофотографије имунохистохемијских бојења анализираних туморског ткива. Поглавље **Дискусија** садржи оригинални компаративни приказ ауторове

перспективе значења и значаја резултата у контексту досадашњих сазнања и резултата других аутора, као и импликација за будућа истраживања. Поглавље **Закључак** саджи јасне и логичне закључке који су проистекли из резултата истраживања и у потпуности дају одговоре на постављене циљеве истраживања. Поглавље Литература је завршно поглавље дисертације у којем је наведена листа коришћене литературе од 373 библиографске јединице, међу којима доминирају референце новијег датума. Цитиране референце приказане су у Литератури по редоследу појављивања, односно навођења у тексту дисертације, а у тексту дисертације наведене су на адекватан начин, опште прихваћен у научно-истраживачкој заједници.

На крају дисертације наведена је кратка биографија аутора, као и потписане изјаве о ауторству, изјава о истоветности електронске и штампане верзије докторске дисертације и изјава о њеном коришћењу.

### **ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)**

Постављени циљеви ове докторске дисертације су остварени у потпуности. У овом истраживању је имунохистохемијским методом детаљно анализиран експресиони профил TGF- $\beta$ 1, плејотропног цитокина који регулише апоптозу, и рецептора смрти, чијом се активацијом покреће спољашњи пут апоптозе, DR4, DR5 и FAS, у уротелном карциному мокраћне бешике, и испитана је њихова међусобна повезаност. Поред тога, анализирана је и експресија маркера удружених са TGF- $\beta$ , Smad4, који има централну улогу у класичној TGF- $\beta$  сигналној каскади, и епигенетског регулаторног молекула EZH2, који учествује у метилационој регулацији експресије бројних гена, укључујући и гене TGF- $\beta$  сигналне каскаде. Испитана је повезаност имунохистохемијске експресије маркера у туморском ткиву са бројним клиничко-патолошким параметрима, укључујући демографско-епидемиолошке и клиничке карактеристике пацијената и хистопатолошка својства тумора. И коначно, процењен је прогностички значај експресије анализираних маркера у канцерским ћелијама и утврђена корелација са дужином укупног преживљавања, као и са преживљавањем пацијената до појаве рецидива болести.

**Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)**

Резултати докторске дисертације др Славице Стојнев представљају оригинални допринос сазнањима о уротелном карциному мокраћне бешике, који због своје велике учесталости, специфичности локализације и често рецидивантног тока представља велико социо-економско оптерећење система здравствене заштите. По први пут је у студијском узорку значајне величине (647 тумора) испитан профил имунохистохемијске експресије трансформишућег фактора бета и ћелијских рецептора смрти, чији сигнални путеви конвергирају у нивоу активације каспаза и индукције апоптотске смрти ћелије. Статистичком анализом добијених резултата откривене су бројне значајне релације и повезаност имунохистохемијске експресије маркера у туморском ткиву са одређеним клиничко-патолошким параметрима, укључујући демографско-епидемиолошке и клиничке карактеристике пацијената и хистопатолошка својства тумора

Оригинални допринос дисертације представља анализа прогностичког значаја TGF- $\beta$  и ћелијских рецептора смрти. Резултати ове студије указали су на то да експресија TGF- $\beta$ 1, рецептора смрти FAS и епигенетског регулатора EZH2 у туморским ћелијама уротелног карцинома мокраћне бешике, одређена имунохистохемијским методом, представља независни прогностички фактор за укупно преживљавање оболелих. Висока експресија TGF- $\beta$ 1 и EZH2 указује на краће преживљавање и лошију прогнозу, док је висока експресија FAS удружена са дужим преживљавањем пацијената. Анализа и процена имунохистохемијског статуса TGF- $\beta$ 1 и рецептора смрти могла би имати важну улогу у идентификацији пацијената који би имали највише користи од персонализоване терапије усмерене на TGF- $\beta$  сигналну каскаду и рецепторе смрти.

**Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)**

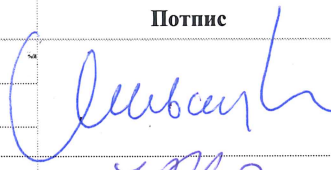
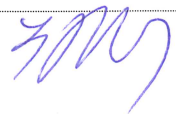
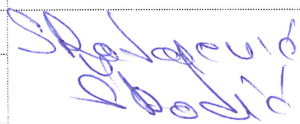
Докторска дисертација истраживача сарадника др Славице Стојнев представља оригинални и самостални научни рад у области медицинских наука и уже научне области патологије. Дисертација је израђена у целости у складу са принципима научно-истраживачког рада, са којим је докторанд добро упозната кроз посвећеност научно-истраживачкој активности, која датира од студентских дана. Самосталност у изради дисертације била је евидентно присутна у свим фазама припреме, планирања и извођења самог истраживања, почев од формирања базичне идеје и теме истраживања на основу детаљног упознавања са проблемом и критичког прегледа објављених резултата, преко прикупљања материјала и података, конструкције ткивних микронизова, извођења имунохистохемијских бојења, статистичке обраде и анализе резултата, до систематизације приказа резултата и њихове критичке интерпретације.

### **ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)**

На основу детаљне анализе докторске дисертације докторанда Славице Стојнев „Анализа експресије трансформишућег фактора раста бета и ћелијских рецептора смрти у уротелном карциному мокраћне бешике и њихов прогностички значај“ може се закључити да она представља оригинално и самостално научно дело у коме су јасно дефинисани циљеви, примењена савремена и адекватна научно-истраживачка методологија, резултати адекватно статистички обрађени, илустровани и наведени на јасан и систематизован начин, и коначно преточени у јасне и концизне закључке, који у потпуности одговарају постављеним циљевима, а дају важан научни допринос на пољу истраживања уротелног карцинома.

На основу свега наведеног, комисија доноси закључак да докторанд Славица Стојнев у потпуности испуњава све услове за одбрану докторске дисертације, те предлаже Медицинском факултету и Универзитету у Нишу да усвоји овај извештај и дозволи јавну одбрану ове дисертације.

**КОМИСИЈА**

Број одлуке ННВ о именовану Комисије		Одлука ННВ број 10-10290-3 Одлука НСВ број 8/19-01-005/19-045	
Датум именовања Комисије		25.10.2019. године	
Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	<b>Проф. др Миљан Крстић</b> , ванредни професор	председник	
	Медицина, Патологија <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет Универзитета у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
2.	<b>Проф. др Љубинка Јанковић Величковић</b> , редовни професор	ментор, члан	
	Медицина, Патологија <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет Универзитета у Нишу <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
3.	<b>Проф. др Сања Радојевић–Шкодрић</b> , ванредни професор	члан	
	Медицина, Патологија <small>(Научна област)</small>	Медицински факултет Универзитета у Београду <small>(Установа у којој је запослен)</small>	
<p>Датум и место: 12.11.2019. године, Ниш</p>			