

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

КЛИНИЧКИ И ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ ГЕНА *EVII* У АКУТНОЈ МИЈЕЛОИДНОЈ ЛЕУКЕМИЈИКандидат **Боривој Секулић****-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију: На 26.седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Новом Саду, одржаној дана 17.јуна 2015. једногласно је донета одлука о именовању комисије за оцену докторске дисертације др Боривоја Секулића под насловом КЛИНИЧКИ И ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ ГЕНА <i>EVII</i> У АКУТНОЈ МИЈЕЛОИДНОЈ ЛЕУКЕМИЈИ</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива ужо научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. проф. др Стеван Поповић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област интерна медицина (хематологија) изабран дана 15.11.2001. 2. доц. др Ивана Урошевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област интерна медицина (хематологија) изабрана дана 17.11.2010. 3. проф. др Драгомир Марисављевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област интерна медицина (хематологија) изабран дана 18.12.2013.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Боривој (Радомир) Секулић 2. Датум рођења, општина, држава: 29.09.1976. Бечеј, Р Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2007. Докторске академске студије

5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: нема магистеријум
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: нема магистеријум
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Клинички и прогностички значај експресије гена <i>EVII</i> у акутној мијелоидној леукемији
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Докторска дисертација је прегледно написана на 114 страна, подељена на седам поглавља (увод, проблем, предмет и циљеви истраживања, материјал и методе, методе статистичке обраде, резултати, дискусија и закључци). Приказано је укупно 15 табела, 17 графикана, 3 слике. У литератури је цитирано 265 библиографских јединица.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Наслов рада је јасан, прецизно формулисан, информативан, указује на садржај рада. Увод докторске дисертације је јасан и директно повезан са предметом истраживања. Увод је подељен у два потпоглавља. У првом потпоглављу су изнети савремени ставови у вези са епидемиологијом, етиологијом, патогенезом, клиничком сликом, постављањем дијагнозе, поделом, терапијом и одговором на терапију акутне мијелоидне леукемије. Посебан акценат је стављен на прогностичке маркере у акутној мијелоидној леукемији, како оне са већ потврђеним значајем, тако и нове молекуларне маркере. У другом потпоглављу истакнута је улога и значај <i>EVII</i> гена у леукемогенези, као и повезаност са одређеним типовима акутне мијелоидне леукемије. Највећа пажња је усмерена на значај поремећене експресије гена <i>EVII</i> у акутној мијелоидној леукемији и савремени ставови о могућем прогностичком значају у акутној мијелоидној леукемији, чиме нас кандидат уводи у проблем односно предмет истраживања. Проблем, предмет и циљеви истраживања. Проблем, односно предмет истраживања је јасно конципиран, а циљеви кратко и прецизно формулисани. Главни циљ је да се испита прогностички значај експресије гена <i>EVII</i> код одраслих оболелих од акутне мијелоидне леукемије, а други циљ је да се утврди повезаност експресије гена <i>EVII</i> са налазима цитогенетског испитивања и стандардних молекуларних маркера. Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања. Материјал и методе. Начин избора, величина и консултација узорка су адекватни, прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање, неукључивање и искључење из истраживања. Методе су прецизно описане. Методе статистичке обраде података су адекватно изабране и употребљене. Резултати су приказани текстуално, помоћу табела и графикана, на систематичан и прегледан начин. Дискусија је свеобухватна, резултати су детаљно објашњени и упоређени са релевантним истраживањима. Дискусија је уско повезана са предметом истраживања, добијеним резултатима и постављеним циљевима истраживања. Кроз дискусију је кандидат показао изузетно познавање материје и критички се осврнуо на добијене резултате. Закључци су јасно и убедљиво формулисани, повезани су са циљевима истраживања и темеље се на резултатима спроведеног истраживања. Литература која је коришћена је релевантна и актуелна, адекватно је цитирана.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

- Savic A, Cemerikic-Martinovic V, Dovat S, Rajic N, Urosevic I, **Sekulic B**, Kvrgetic V, Popovic S. Angiogenesis and survival in patients with myelodysplastic syndroma. *Pathol Oncol Res.*2012;18(3):681-90. M23
- **Sekulić B**. Značaj imunofenotipizacije kod akutne mijeloidne leukemije. *Medicina danas* 2012;11(1-3):23-29. M53

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Најважнији закључци до којих је кандидат дошао у овом истраживању су:

- Постоји значајно повећана експресија гена *EVII* код оболелих од акутне мијелоидне леукемије у односу на здраве контроле.
- Висока експресија *EVII* гена је фактор лоше прогнозе код оболелих од акутне мијелоидне леукемије и повезана је са лошијим одговором на терапију, краћим преживљавањем без догађаја (*event free survival*) и краћим укупним преживљавањем (*overall survival*).
- Висока експресија *EVII* гена је повезана са непостојањем нуклеофозмин 1 мутације, а удружена је са постојањем монозомије 7.
- Не постоји статистички значајна разлика у основним демографским (пол, доб), клиничко-лабораторијским карактеристикама (параметри крвне слике, ниво лактат дехидрогеназе, проценат бласта у периферној крви и коштаног сржи, перформанс статус, коморбидитетни индекс), између АМЛ болесника са високом *EVII* експресијом и болесника без високе *EVII* експресије.
- У односу на друге молекуларне маркере, у испитиваној групи болесника, присуство нуклеофозмин 1 мутације је фактор добре прогнозе. Болесници који су имали нуклеофозмин 1 мутацију (*NPM1^{mut}*) су показали тенденцију ка значајно дужем преживљавању без догађаја. Такође су болесници са нуклеофозмин 1 мутацијом имали и дуже укупно преживљавање, посебно у случају одсуства *FLT3-ITD* мутације и уколико се искључе болесници који су доживели рану смрт. Присуство *FLT3-ITD* мутације, у испитиваној групи болесника, није показало статистичку значајност у смислу фактора неповољне прогнозе, иако је постојала тенденција ка већој стопи релапса и краћем периоду без болести код *FLT-ITD 3* позитивних болесника.
- Висок иницијални број леукоцита (изнад $50 \times 10^9/l$) и одсуство нуклеофозмин 1

<p>мутације удружене са <i>FLT-ITD</i> негативношћу представљају негативне прогностичке факторе за краће укупно преживљавање, када се посматра цела испитивана група болесника. Уколико се искључе болесници са раном смрти, у преосталих болесника висока експресија <i>EVII</i> гена показује независни прогностички фактор за краће укупно преживљавање.</p>
<p>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања. Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично. Приказане табеле, графици и слике су информативни. Резултати истраживања су јасно тумачени, детаљно објашњени и дискутовани у складу са најновијом доступном литературом. Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ: Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе Докторска дисертација садржи све битне елементе. Кандидат је при изради дисертације показао висок степен познавања проблематике, начинио је обимни преглед литературе, добро је поставио хипотезе и циљеве рада, применио је адекватне методе истраживања и обраде резултата, које је јасно приказао, критички продискутовао. Закључци су правилно изведени на основу добијених резултата. У списку литературе налазе се све литературне јединице које су цитиране у тексту дисертације.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци Комисија сматра да ова докторска дисертација представља оригиналан научни допринос. Резултати истраживања доприносе дефинисању клиничког и прогностичког значаја експресије гена <i>EVII</i> на нашем узорку болесника. Резултати докторске дисертације имају и практични значај у смислу пружања модела за индивидуализацију терапијског приступа код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, где ће комбинација различитих прогностичких маркера, укључујући и експресију гена <i>EVII</i>, допринети бољем профилисању болесника, којима једино трансплантација може пружити шансу за дуже преживљавање и евентуално излечење од акутне мијелоидне леукемије.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Нису уочени недостаци у изради докторске дисертације.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже: да се докторска дисертација кандидата Боривоја Секулића под насловом Клинички и прогностички значај експресије гена *EVI1* у акутној мијелоидној леукемији, **прихвати и кандидату одобри одбрана.**

датум:28.7.2015.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

проф .др Стеван Поповић

доц.др Ивана Урошевић

проф. др Драгомир Марисављевић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату