

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 11.05.2018. године, прихваћен је извештај ментора о урађеној докторској дисертацији-кандидат **Najeeb Mohamed Mohamed Aljabu (Najib Eljabo)**-под насловом „Мутациони статус *HER2* и *c-MYC* гена и метилациони статус *INK4a/ARF* локуса у тумору, туморској маргини и неизмењеној оралној слузокожи пацијената оболелих од сквамозелуларног карцинома усне дупље“. Одређена је Комисија за преглед и оцену дисертације у саставу: др Јелена Милашин, редовни професор Универзитета у Београду-Стоматолошки факултет, др Марина Стаменковић-Радак, редовни професор Универзитета у Београду-Биолошки факултет и др Катарина Зељић, ванредни професор Универзитета у Београду-Биолошки факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Експериментални део дисертације је урађен у Лабораторији за хуману генетику Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, у оквиру пројекта „Генетичка контрола и молекуларни механизми у малигним, инфламаторним и развојним патологијама орофацијалне регије“, финансираним од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја (евиденциони број 175075).

Докторска дисертација **Najeeb-a Mohamed-a Mohamed-a Aljabu-a (Najib Eljabo)**, под насловом: „Мутациони статус *HER2* и *c-MYC* гена и метилациони статус *INK4a/ARF* локуса у тумору, туморској маргини и неизмењеној оралној слузокожи пацијената оболелих од сквамозелуларног карцинома усне дупље“ написана је на 106 страна, на енглеском језику, а подељена у 8 поглавља: **Увод** (40 страна), **Образложење студије** (1 страна), **Циљеви** (1 страна), **Материјал и методе** (16 страна), **Резултати** (20 страна), **Дискусија** (8 страна), **Закључци** (2 стране) и **Литература** (18 страна). Рад садржи 218 литературних цитата, 39 слика, 11 табела, **допунски материјал** (методолошки протоколи), **Садржај**, као и **Сажетак на енглеском и српском језику**.

Анализа докторске дисертације

Кандидат у Уводу детаљно и систематично описује патохистолошке и клиничке карактеристике оралног сквамозелуларног карцинома (ОСЦК). Бави се такође и епидемиолошким аспектима ОСЦК као и факторима ризика. Објашњава да ОСЦК спада у врло агресивне и инвазивне малигнитете са склоношћу ка раним и екстензивним метастазама у лимфне чворове и са тенденцијом раста инциденце код млађих особа. Клинички стадијум и хистопатолошки градус представљају главне параметре за дефинисање тежине болести, као и за одређивање плана терапије. С обзиром да хистопатолошка слика тумора и туморске маргине није увек поуздан предиктор напредовања канцера и појаве рецидива, посебно у ситуацијама када су за патолога хируршке маргине „чисте“ (хистолошки негативне маргине), неопходне су додатне

анализе како би се установило присуство ћелија које нису развиле пун неопластични фенотип али су претрпеле промене на молекуларном нивоу. Кандидат с тога детаљно описује и молекуларне-генетичке механизме канцерогенезе са акцентом на улогу две главне групе канцерских гена (онкогени и туморсупресорски гени-ТСГ). Истиче и важност испитивања поменутих гена у ОСЦК. На крају Увода кандидат сугерише, да би детекција молекуларно-генетичких промена у ОСЦК могла унапредити сагледавање њихове биологије, обезбедити поузданију дијагнозу и прогнозу и отворити пут за нове терапијске модалитете.

Циљ ове докторске дисертације био је да унапреди знање о понашању оралних сквамозелуларних карцинома кроз анализу мутационог и метилационог статуса неколико кључних канцерских гена у туморском ткиву, ткиву хистолошки негативне маргине тумора, као и у узорку неизмењене (макроскопски и микроскопски) оралне мукозе, и утврди повезаност молекуларних промена са понашањем тумора. Испитивано је присуство амплификације („real-time PCR“ методом) као активирајућег догађаја у протоонкогенима *HER2* и *c-MYC*, као и хиперметилације промотора (методом метил специфичног PCR) два ТСГ која се налазе на *INK4a/ARF* локусу и кодирају два тумор супресорска протеина ($p16^{INK4a}$ и $p14^{ARF}$). Осим тога, испитивано је присуство дупликација и делеција (методом „array“ компаративне геномске хибридизације) у ткиву тумора и туморских маргина код 5 одабраних ОСЦК пацијената.

Кандидат је утврдио да је, када се узму у обзир сва три типа анализираних ткива, најчешћа алтерација била метилација *P14ARF* (90% тумора, 80% маргина и 62.5% нормалне слузокоже, односно у просеку 77.5%), затим *P16INK4a* метилација (77.5% у туморима, 70% у маргинама и 35% у оралној слузокожи, просечно 61.7%). *HER2* амплификација била је трећа најзаступљенија промена (25% тумора, 10% маргина и 7.5% неизмењене слузокоже, односно у просеку 14.16%). Алтерација са најмањом учесталошћу била је *c-MYC* амплификација (22.5% тумора, 10% маргина и 5% неизмењене оралне мукозе, у просеку 12.5%). Присуство ко-алтерација је био релативно чест налаз у туморском ткиву, са просечно 2.15 алтерација по узорку, нешто ређи, односно 1.70 алтерација по узорку у маргинама и свега 1.13 алтерација по узорку неизмењене слузокоже. Метилације су много чешће биле присутне у сва три анализираних ткива истог пацијента у односу на амплификације (*P14ARF* метилација код 62.5%, *P16INK4a* метилација код 35%, *HER2* амплификација код 7.5%, а *c-MYC* амплификација код 5% пацијената). Присуство хуманог папилома вируса (HPV) детектовано је у 20% ОСЦК. Није уочено постојање асоцијације између мутација или епигенетичких промена са полом, старошћу, конзумирањем алкохола или дувана, као ни са клиничким/патохистолошким параметрима, са изузетком *P14ARF* метилације која је била учесталија у слузокожи у групи са нижим клиничким стадијумом ($p=0.033$). У дисертацији је приказано 13 Каплан-Мајерових крива из којих се јасно види повезаност мутационих/епимутационих догађаја са дужином преживљавања пацијената. У последњем сегменту резултата дат је кратак упоредни приказ хромозомских региона са утврђеним дупликацијама односно делецијама у тумору и маргини. Резултати су илустровани са 19 графикона и три табеле.

Упоредјујући своје резултате са резултатима других истраживача који су били доступни, кандидат у Дискусији излаже сазнања и чињенице који доприносе укупном разумевању постављеног проблема.

Закључци истраживања су јасно формулисани и пружају одговоре на постављене циљеве.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Jelovac DB, Tepavčević Z, Nikolić N, Ilić B, **Eljabo N**, Popović B, Čarkić J, Konstantinović V, Vukadinović M, Miličić B, Milašin J. The amplification of c-erb-B2 in cancer-free surgical margins is a predictor of poor outcome in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(6):700-5. (M22)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502715014277?via%3Dihub>
2. **Eljabo N**, Nikolic N, Carkic J, Jelovac D, Lazarevic M, Tanic N, Milasin J. Genetic and epigenetic alterations in the tumour, tumour margins and normal buccal mucosa of patients with oral cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2018;47(8):976-82. (M21)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502718300389>

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Eljabo NM**, Loncar S, Jelovac D, Nikolic N, Dedovic-Tanic N, Carkic J, Toljic B, Vukadinovic M, Milasin J. TP53 mutation and P14ARF-P16INK4a methylation analysis in tumor tissue, tumor-free margins and non-affected oral mucosa in patients with oral cancer-pilot study, V Congress of Serbian Genetic Society, 28. September-3. October 2014, Belgrade, Serbia.
2. **Eljabo N**, Nikolic N, Carkic J, Lazarevic M, Jelovac D, Anicic B, Milasin J. P14ARF and P16INK4a methylation in oral cancer. First Congress of Molecular Biologists of Serbia, 20 – 22 September 2017.
3. Jelovac D, **Eljabo N**, Gnan C, Allegri L, Baldan F, Mio C, Franzoni A, Milasin J. Comparative genomic hybridization analysis of tumor and tumor margin in patients with oral cancer – a pilot study. First Congress of Molecular Biologists of Serbia, 20 – 22 September 2017.

Мишљење и предлог Комисије

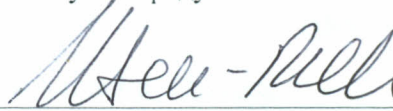
На основу изложене анализе докторске дисертације под насловом “Мутациони статус *HER2* и *c-MYC* гена и метилациони статус *INK4a/ARF* локуса у тумору, туморској маргини и неизмењеној оралној слузокожи пацијената оболелих од сквамозелуларног карцинома усне дупље, Комисија закључује да су циљеви и задаци које је кандидат поставио успешно остварени. У дисертацији су примењене савремене и адекватне методе. Постигнути резултати су оригинални и представљају допринос расветљавању механизма прогресије, рецидивирања и метастазирања оралног сквамозелуларног карцинома, па тако фундаментални аспект ове дисертација има свој несумњив значај. Добијени резултати такође указују на потенцијалне молекуларне маркере повезане са изразито високом стопом морталитета карактеристичном за овај тип карцинома. Проналажење нових прогностичких маркера је врста резултата која свакако има велики практични значај с обзиром на могућност њихове примене у свакодневној клиничкој пракси. На основу свега изнетог, предлажемо Наставно-научном већу Биолошког факултета да прихвати овај извештај и да кандидат **Najeeb Mohamed Mohamed Aljabu** (Najib Eljabo) тиме стекне право да јавно одбрани докторску дисертацију.

КОМИСИЈА:

У Београду 05.07.2018. године.



др Јелена Милашин, редовни професор
Универзитет у Београду - Стоматолошки факултет



др Марина Стаменковић-Радак, редовни професор
Универзитет у Београду - Биолошки факултет



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