

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-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
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовао комисију: 18.02.2019. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду 2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. председник: проф. др Јасна Михаиловић, редовни професор, уже научна област Радиологија, изабрана у звање 25.08.2017. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 2. члан: доц. др Божана Николић, уже научна област Фармација (клиничка фармакологија), изабрана у звање 25.01.2015. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду; 3. члан: проф. др Бранимир Гудурић, професор емеритус, уже научна област Хирургија (Онкологија), Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Душица, Јован, Поповић 2. Датум рођења, општина, држава: 28.08.1987., Нови Сад, Република Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, интегрисане студије медицине, доктор медицине 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2012., Докторске академске студије Клиничке медицине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: - 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Деловање лекова регистрованих за неонколошке индикације на експериментални фибросарком хрчка

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација се састоји из девет делова: увод, општи део, циљеви и хипотезе истраживања, експериментални део, резултати, дискусија, закључци, литература и прилог. Дисертација садржи 117 страна, 8 поглавља, 36 слика, 14 табела, 150 референци и 1 прилог. На почетку је дата кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

Увод јасно дефинише мотивацију за истраживањем, општи део даје јасан и детаљан приказ досадашњих научних сазнања у испитиваној области, циљеви и хипотезе истраживања концизно дефинишу научну оправданост. Експериментални део јасно описује експериментални модел и план истраживања, коришћену ћелијску културу, коришћене хемијске супстанце, коришћене експерименталне животиње, супстанце коришћене за хистолошку обраду и имунохистохемијско бојење ткива. Резултати истраживања подељени су у шест целина. Дискусија обухвата све добијене резултате истраживања који су тумачени уз упоређивање са резултатима из литературе за које постоје релевантни литературни подаци. Закључци су објединили најважнија научна сазнања произашла из испитивања и тумачења резултата ове докторске дисертације. Литература даје преглед коришћених литературних навода.

Докторска дисертација је у целини написана у складу са пропозицијама писања и објављивања ове врсте научног рада.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов

Наслов докторске дисертације је јасно формулисан, прецизан, индикативан, разумљив и у потпуности указује на садржај рада.

Комисија је позитивно оценила наслов дисертације.

Увод

У **Уводу** дисертације јасно су и систематски описани предмет и значај истраживања ове дисертације. Објашњен је значај утврђивања антитуморског дејства добро познатих лекова регистрованих за друге индикације. Истакнуто је да је увођење нових лекова изразито дуг, сложен и скуп процес истраживања и да се коришћењем принципа откривања антиканцерског ефекта код већ регистрованих лекова за друге индикације, директно утиче на скраћивање времена и трошкова истраживања.

На основу анализе доступне литературе, утврђено је да је до сада идентификовано око 70 регистрованих лекова за које постоје докази о антиканцерским својствима, на пример: антихелминтик мебендазол, аналг-антипиретик аспирин, антидијабетик метформин, лекови за снижавање холестерола статини, антибиотик доксициклин, антацид циметидин, антигљивични лек итраконазол, АСЕ-инхибитор периндоприл, вазодилататор нитроглицерин, антиреуматик диклофенак и др. За набројане лекове постоје подаци да супримирају раст култура малигнућ ћелија *in vitro* следећих неоплазми: малигнућ меланома, карцинома плућа, адренокортикалног, колоректалног карцинома, карцинома дојке, јајника, хепатоцелуларног карцинома, фибросаркома, остеосаркома, саркома меког ткива, акутне мијелоидне леукемије, глиобластома, медулобластома и др. Установљено је да ови лекови погађају неке од следећих туморских мета изазивајући: оштећење микротубула неопходних за деобу, стимулацију р53 протеина чувара генома, супримирање Bcl-2 онкогена и протеина, подстицање Вах гена и протеина стимулатора апоптозе, инхибицију AMPK/m-TOR (Mammalian Target of Rapamycin) сигналног пута, антихипоксичке ефекте, инхибицију Hedgehog сигналног пута, инхибицију COX-2 (синтезе простагландина PGE2), инхибицију аутофагије, имуностимулацију, антихистаминске ефекте, антимигранторне ефекте, чиме се постиже супримирање пролиферације, подстицање апоптозе (програмирана ћелијска смрт), спречавање неоангиогенезе, ометање метастазирања и др. Међутим, нису довршена испитивања на експерименталним животињама *in vivo*, као ни клиничка испитивања. Даљи експерименти *in vivo* на експерименталним животињама и клиничке студије неопходни су у циљу потврђивања антитуморских својстава познатих лекова који се стандардно примењују за друге индикације.

Истакнуто је да проналасци нешкодљивог, одмах применљивог доприноса лечењу малигнућ болести, представљају научни изазов и добробит за болеснике, дужину и квалитет њиховог живота и рада, као и за економски интерес друштва.

Комисија је позитивно оценила увод дисертације.

Општи део

У **Општем делу** дисертације табеларно су приказани ефекти неких неонколошких лекова на туморе према подацима *in vitro*, у прелиминарним клиничким и епидемиолошким студијама. Многи лекови регистровани за разне друге индикације супримирају раст култура малигнућ ћелија *in vitro*. За потребе овог истраживања изабрано је 5 регистрованих лекова за неонколошке индикације са антитуморским својствима: мебендазол (антихелминтик), метформин (антидијабетик), итраконазол (антигљивични лек), диклофенак (антиреуматик),

нитроглицерин (вазодилатор) и наведени су разлози због којих су изабрани баш ови лекови. За наведене лекове постоје подаци да делују на ћелијске културе саркома или могу активирати антитуморске циљеве који се користе код хемиотерапије саркома (за разлику од осталих, који делују на ћелије карцинома и других врста тумора); ови лекови се већ дуго налазе у широкој употреби у свету, као и код нас; немају значајнијих нежељених дејстава, тј. релативно су нетоксични и лако су доступни и јевтини. Представљене су основне особине ових лекова, основне индикације и болести за чију терапију су већ регистровани и механизми њиховог деловања. Резултати најновијих *in vitro* испитивања антиканцерског деловања изабраних регистрованих лекова за нетуморске индикације систематично су приказани у табели. Посебно је истакнут значај *in vivo* испитивања иновативне антиканцерске терапије на експерименталном моделу саркома, јер су они најчешћи у дечијем узрасту. У педијатрији би било од највећег значаја: повећати ефикасност досадашње терапије канцера, а посебно саркома; спречити дугорочна токсична дејства досадашњих антиканцерских терапија код деце (смањен фертилитет, имунолошка компетентност, раст и развој); спречити краткорочна нежељена дејства досадашње терапије малигнитета у педијатрији (мука, повраћање, дијареја, алопеција); превенција релапса малигнитета код деце, спречити ширење на лимфне чворове и метастазирање нетоксичним средствима и пронаћи нетоксично превентивно средство за случајеве повећаног ризика од канцера код деце.

Комисија је позитивно оценила општи део дисертације.

Циљеви и хипотезе истраживања

Дисертација садржи јасно дефинисане **Циљеве** истраживања којима се проверава ваљаност очекиваних резултата, односно постављених **хипотеза**. Резултати истраживања треба да допринесу ефикасној и краћој антитуморској терапији, уз смањење нежељених дејстава и цене лечења. Утврђивање додатних антитуморских ефеката добро познатих лекова може наћи примену управо због њихове нешкодљивости, ниске цене и доступности. Због широке и сигурне примене испитиваних лекова, проучавање њиховог антитуморског деловања је од великог научног интереса. Као циљеви истраживања дефинисани су експериментално доказивање ефикасности антитуморског деловања мебендазола, метформина, итраконазола, диклофенака и нитроглицерина на фибросарком хрчка изазван ВНК21/С13 туморском ћелијском линијом праћењем величине и хистологије лечених тумора и експериментално доказивање могућности примене деоксихолне киселине и нитроглицерина као адјуванса у комбинацији са појединим испитиваним лековима (метформин, итраконазол, диклофенак) за лечење фибросаркома хрчка.

Комисија је мишљења да су циљеви истраживања и хипотезе јасно и прецизно формулисани.

Комисија је позитивно оценила циљеве и хипотезе истраживања.

Експериментални део, материјал и методе

У **Експерименталном делу, материјалима и методама** докторске дисертације приказани су експериментални модел и план истраживања, коришћена ћелијска култура, коришћене хемијске супстанце, коришћене експерименталне животиње, супстанце коришћене за хистолошку обраду и имунохистохемијско бојење ткива. Етичка комисија за заштиту добробити огледних животиња Универзитета у Новом Саду дала је позитивно мишљење о етичности рада и одобрила спровођење огледа на животињама (број 01-78/18-5 од 26.04.2016. године) у сврхе медицинских истраживања која се односе на здравствене поремећаје и болести, њихов узрок, генезу, дијагностику, третман, превенцију и слично. Као циљ коришћења животиња пријављено је и одобрено испитивање антитуморских својстава нетоксичних лекова регистрованих за неонколошке индикације на експерименталном фибросаркому младих хрчка, који је изазван поткожном инокулацијом културе ВНК21/С13 туморских ћелија и праћење величине и хистологије лечених тумора. Приликом реализације експерименталног дела дисертације, уз сагласност, коришћени су простор, опрема и потрошни материјал Пастеровог завода и Катедре за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Новом Саду. Приказани су начин избора, величина и конструкција узорка. У огледне и контролне групе су укључени сиријски златни хрчкови (*Mesocricetus auratus*) старости до 3 месеца, оба пола, тежине до 150 g. Свака група се састојала од шест насумично одабраних јединки уз подједнаку полну заступљеност. У првој фази извршена је инокулација тумора сиријским златним хрчковима. У другој фази, животиње са експерименталним фибросаркомом су подвргнуте пероралном третману испитиваним лековима, једном дневно, у појединачној дози. Примена испитиваних супстанци извршена је гастричном сондом. Јединкама је свакодневно мерена телесна маса непосредно пре апликације супстанце. У трећој фази, по завршетку лечења, када су тумори порасли до 1-2 cm у контролној групи, све животиње су увођене у општу анестезију интраперитонеалним давањем пентобарбитала и жртвоване интракардијалном пункцијом и тоталном ексангинацијом. Узимао се узорак 2-3 ml крви за стандардну лабораторијску анализу, која обухвата одређивање броја ћелијских елемената и основних биохемијских показатеља. Тумори су ексцидирани, измерене њихове тежине и пречници, израчунате запремине, узорци тумора патохистолошки проучени и главни органи токсиколошки анализирани. У изради докторске дисертације коришћене су супстанце и антитела које се користе у савременим научно-истраживачким методама за хистолошку обраду и имунохистохемијско бојење ткива. За припрему и бојење исечака ткива коришћени су формалин, изопропанол, парафин, хематоксилин и еозин (HE). У имунохистохемијском бојењу коришћена су примарна антитела Ki-67, PCNA, CD31, CD34, CD68, COX IV, Cytochrom C, GLUT-1 и iNOS и тачно су наведени произвођачи и каталогски бројеви. Детаљно су приказане примењене методе. Одређен је број Ki-67-

позитивних ћелија у узорцима тумора, чије фотографије су обрађене помоћу софтвера UTHSCSA Image Tools for Windows Version 3.00. За одређивање статистичке значајности коришћен је параметријски Студентов *t*-тест валидиран непараметријским (Mann-Whitney U тест), као и ANOVA праћена Student-Newman-Keuls post hoc тестом.

Комисија је позитивно оценила експериментални део, материјал и методе рада.

Резултати

У поглављу **Резултати**, резултати експерименталног рада су прегледно, јасно и систематски представљени. Резултати су добијени и приказани у неколико временски одвојених експеримената, али сваки са засебном контролном групом, водећи рачуна да сви испитивани лекови и њихове комбинације буду тестирани на предвиђеном броју експерименталних животиња, а минимално према одобреном плану истраживања из пријаве тезе. Приказани су резултати експерименталног рада који се састоји из шест делова: Експеримент I - Деловање мебендазола на фибросарком код младих хрчака, Експеримент II - Деловање метформина на фибросарком код младих хрчака, Експеримент III - Деловање комбинације метформина и кофеина на фибросарком код младих хрчака, Експеримент IV – Деловање итраконазола и антиканцерска интеракција метформина и итраконазола на фибросаркому младих хрчака, Експеримент V – Деловање диклофенака, метформина са нитроглицерином (на малим - младунцима и великим младим јединкама хрчака) и валоризација деловања комбинације метформина са кофеином на младунцима, Експеримент VI – Деловање деоксихолне киселине, нитроглицерина, и комбинација итраконазола са деоксихолном киселином, итраконазола са нитроглицерином, метформина са деоксихолном киселином, диклофенака са деоксихолном киселином и диклофенака са нитроглицерином. Дата су детаљна објашњења, резултати су прегледно приказани у табелама. У експериментима I-V сви делотворни третмани садржали су метформин. Једино третмани примењени у експерименту VI нису инхибирали раст фибросаркома код хрчака. Резултати потврђују постављене хипотезе.

Комисија је позитивно оценила резултате.

Дискусија

У поглављу **Дискусија** добијени резултати су продискутовани на јасан и логичан начин. Дискусија је написана прегледно и детаљно. Стил писања је у духу српског језика, разумљив и јасан. Тумачење добијених резултата и компарација са постојећим литературним подацима је вршена систематично, јасно, уз адекватну анализу. Цитирани научни радови су актуелни, изабрани критички и у потпуности омогућавају објашњење добијених резултата и доношење адекватних закључака. Показано је завидно познавање постојеће литературе у области истраживања. У дискусији нису утврђене нелогичности, али су отворена питања која омогућавају даље истраживање у овој области.

Комисија је позитивно оценила дискусију.

Закључци

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата и дискусије закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим и научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Комисија је позитивно оценила закључке.

Литература

Поглавље **Литература** се састоји од 150 референци, које су цитиране на уобичајен и правилан начин, у складу са Ванкуверским правилима. Наведена литература је адекватна и актуелна. Наведене су најзначајније референце из области која је истраживана, укључујући и најновија истраживања.

Комисија је позитивно оценила литературне наводе.

Бројне слике са графицима у **Прилогу** доприносе јасном и свеобухватном разумевању и дискусији резултата.

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

Popović DJ, Lalošević D, Miljković D, Popović KJ, Čapo I, Popović JK. Caffeine induces metformin anticancer effect on fibrosarcoma in hamsters. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences (Eur Rev Med Pharmacol Sci.)*. 2018;22: 2461-2467. (M23)

Popović DJ, Lalošević D, Popović KJ, Čapo I, Popović JK, Miljković D. Effect of mebendazole on fibrosarcoma in hamsters. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research (Trop J Pharm Res.)*. 2017;16(10): 2445-2451. (M23)

Popović DJ, Poša M, Popović KJ, Kolarović J, Popović JK, Banović PZ: Application of a widely-used tropical anti-worm agent mebendazole in modern oncology. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research (Trop J Pharm Res.)*. 2017;16(10): 2555-2562. (M23)

Popović DJ, Lalošević D, Miljković D, Popović KJ, Čapo I, Popović JK. Effect of metformin on fibrosarcoma in hamsters. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences (Eur Rev Med Pharmacol Sci.)*. 2017;21(23): 5499-5505. doi: 10.26355/eurrev_201712_13941 (M23)

Popović DJ, Lalošević D, Miljković D, Popović KJ, Čapo I, Popović JK. Sinergistic Anticancer Interaction of Metformin and Caffeine on Fibrosarcoma in Hamsters. *Serbian Academy of Sciences and Arts and Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade and European Microscopy Society and Federation of European Materials Societies. Book of Abstracts. First International Conference on Electron Microscopy of Nanostructures - ELMINA 2018; 27-29 August 2018, Belgrade, Serbia*. 2018. p. 260-262. (M34)

Popović KJ, **Popović DJ**, Lalošević D, Miljković D, Čapo I, Popović JK. Metformin and Itraconazole Combination is Effective Against Fibrosarcoma in Hamsters. *Serbian Academy of Sciences and Arts and Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade and European Microscopy Society and Federation of European Materials Societies. Book of Abstracts. First International Conference on Electron Microscopy of Nanostructures - ELMINA 2018; 27-29 August 2018, Belgrade, Serbia*. 2018. p. 257-259. (M34)

Popović DJ, Popović KJ, Lalošević D, Miljković D, Čapo I, Popović JK. Antitumor Interaction and Safety of Metformin and Itraconazole Low Doses in Hamster Fibrosarcoma. *Serbian Biochemical Societ. Proceedings. Eight Conference "Coordination in Biochemistry and Life"; 16 November 2018, Novi Sad, Serbia*. 2018. p. 173-174. (M64)

Popović KJ, **Popović DJ**, Lalošević D, Miljković D, Čapo I, Popović JK. Physicochemical and Immunohistochemical Changes of Experimental Fibrosarcomas in Hamsters Treated with Low Doses of Metformin and Caffeine. *Serbian Biochemical Societ. Proceedings. Eight Conference "Coordination in Biochemistry and Life"; 16 November 2018, Novi Sad, Serbia*. 2018. p.175-176. (M64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати су добијени у неколико временски одвојених експеримената, али сваки са засебном контролном групом, водећи рачуна да сви испитивани лекови и њихове комбинације буду тестирани на предвиђеном броју експерименталних животиња, а минимално према одобреном плану истраживања из пријаве тезе.

Експеримент I

Показало се да нетоксичне *p.o.* дозе мекбендазола, дате после инокулације *BHK21/C13* ћелија код младих хрчака, иако не смањују тежину и запремину тумора, инхибирају пролиферацију ћелија саркома без промене лабораторијских налаза крви хрчака, па би мекбендазол могао бити кандидат за даља истраживања нових нетоксичних антипролиферативних терапија код деце и одраслих.

Експеримент II

Будући да нетоксичне *p.o.* дозе метформина, које су дате довољно дуг период пре и после инокулације *BHK21/C13*, значајно инхибирају раст саркома код младих хрчкова без промене лабораторијских налаза крви хрчака, метформин може бити безбедан нови кандидат за адјувантну терапију саркома и превенцију релапса код деце и одраслих. Примена метформина као лека против тумора може постати ефикасан и сигуран терапеутски приступ у новим нетоксичним терапијама саркома код деце и одраслих.

Експеримент III

Пошто нетоксичне *p.o.* дозе метформина са нетоксичним дозама кофеина значајно инхибирају раст саркома код младих хрчкова без промене лабораторијских налаза крви хрчака, ова синергистичка антиканцерска комбинација може постати сигурна нова адјувантна терапија и терапија превенције релапса хуманог саркома. Давање метформина са кофеином може постати ефикасан и безбедан

приступ новом нетоксичном адјувантном третману против рака код деце и одраслих.

Експеримент IV

Како нетоксичне *p.o.* дозе метформина са нетоксичним дозама итраконазола значајно инхибирају раст саркома код младих хрчкова без промене лабораторијских налаза крви хрчака, синергистичка антитуморска комбинација ових лекова може бити кандидат за нову ефикасну, сигурну и нетоксичну антиканцерску адјувантну терапију или терапију превенције релапса малигнитета код деце и одраслих.

Експеримент V

Код малих – полно незрелих (40 g) и већих јединки хрчака (телесне масе око 100 g) показало се да статистички значајно антиканцерско дејство има третман комбинацијом нетоксичних доза метформина са нитроглицерином без промене лабораторијских налаза крви хрчака, па и ова комбинација може бити кандидат за даља клиничка испитивања лечења малигнух тумора.

Код полно незрелих, као и код полно зрелих јединки у Експерименту III, комбинација метформина са кофеином има значајно антитуморско дејство без промене лабораторијских налаза и токсичности.

Експеримент VI

Током свих експеримената реализованих у оквиру ове дисертације, показало се да није било делотворног третмана, који не садржи метформин.

Општи закључци на основу свих реализованих експеримената

Делотворни третмани, по свим испитиваним параметрима тумора, били су метформин (уз 7 дана предтретман) и комбинацијама метформина са кофеином (и код полно незрелих и код већих зрелих јединки), метформина са итраконазолом и метформина са нитроглицерином (како код полно незрелих, малих око 40 g, тако и код већих животиња од око 100 g).

У односу на све испитиване параметре тумора, нису били ефикасни третмани: мебендазолом (изузев хистолошког побољшања), метформин без предтретмана, кофеином, итраконазолом, диклофенаком, деоксихолном киселином, метформин са деоксихолном киселином, итраконазолом са деоксихолном киселином, нитроглицерином, итраконазолом са нитроглицерином, диклофенаком са деоксихолном киселином и диклофенаком са нитроглицерином.

Код испитиваних експерименталних животиња нису установљене промене лабораторијских вредности крви, нити су установљене токсиколошке, патоанатомске и патохистолошке промене, што говори о нетоксичности и безбедности свих третмана.

Сви ефикасни третмани садрже један или два лека који имају антифолатно дејство слично метотрексату (метформин, кофеин, итраконазол, нитроглицерин).

Једино је као монотерапија третман метформин, ако се даје са предтретманом 7 дана, био ефикасан, по свим испитиваним параметрима тумора.

Резултати овог рада треба да допринесу ефикасној и краћој антитуморској терапији, уз смањење нежељених дејстава и цене лечења, нарочито саркома, најчешћих код деце, и то посебно адјувантној (уз хирушку и радиотерапију), као и за превенцију релапса болести и метастаза.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидат Душица Поповић, доктор медицине, успешно је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави докторске дисертације. Добијени резултати истраживања су јасно, систематично и прегледно приказани, логичним редоследом. Резултати су тумачени на стручан и логичан начин, чиме је кандидаткиња показала добро познавање одабране теме. Интерпретирани резултати и тумачења су у складу са релевантним литературним наводима, повезани су у целину са теоријским поставкама рада, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.

Дисертација садржи све битне елементе потребне за овакву врсту научног рада.

Добијени резултати истраживања представљају оригинални допринос науци, због тога што су први пут извршена испитивања на експерименталним животињама *in vivo*, за лекове регистроване за разне друге индикације, за које је *in vitro* доказано да супримирају раст култура малигнух ћелија

и да могу да делују селективно на туморске рецепторе, сигналне путеве, ензиме, гене који регулишу пролиферацију, апоптозу и неоангиогенезу тумора, не погађајући здраве ћелије. Откривањем додатних антитуморских ефеката лекова који су претходно већ прошли процес испитивања и регистрације, директно се утиче на скраћивање и поједностављивање процеса истраживања. Добијени резултати и њихова детаљна и опсежна дискусија пружају значајан допринос развоју ефикасније и краће антитуморске терапије, уз смањење нежељених дејстава и цене лечења, нарочито саркома, најчешћих код деце, и то посебно адјувантне терапије (уз хирушку и радиотерапију), као и за превенцију релапса болести и метастаза.
Нису уочени недостаци дисертације.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана.

Комисија предлаже да се докторска дисертација под називом „Деловање лекова регистрованих за неонколошке индикације на експериментални фибросарком хрчка “ прихвати, а кандидату Душици Поповић одобри одбрана.

датум: 26.02.2019. године

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Јасна Михаиловић

Доц. др Божана Николић

Проф. емеритус др Бранимир Гудурић
