

ПРИЈАВА		08.03.19	
Број	2602/1	Датум	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању  
комисије за оцену завршене докторске дисертације

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1005/20 од 11.12.2018. године формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“ кандидата др Лавинике Атанасковић, у следећем саставу:

1. Проф. др Наташа Ђорђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. Проф. др Слободан Марјановић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан;
4. Доц. др Светлана Ђукић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. НС Бојана Цикота-Алексић, научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, Институт за медицинска истраживања, за ужу научну област медицинских наука-хумана генетика, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Лавинике Атанасковић под називом „Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“, урађена под менторством доц. др Оливере Тарабар, доцента Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну научну студију која се бави утврђивањем повезаности полиморфизама у генима за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу С<sub>1</sub> (GSTT1, GSTM1 и GSTP1) са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија лечених R-CHOP имунохемиотерапијом. Присуство полиморфизама у генима за GST, IL2, IL6 и CD14 у болесника са DLBCL је удружено са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих.

Дифузни В лимфом великих ћелија (DLBCL) су агресивне неоплазме лимфоног ткива и чине око 30-35% свих неходжкинских (NHL) лимфома. Ови лимфоми се карактеришу веома хетерогеном клиничком сликом, одговором на терапију и преживљавањем, а у основи ове разноликости лежи комплексна биологија тумора. Процена агресивности болести која диктира и одлуку о терапији базирана је на клиничким карактеристикама болести, стању оболелог и биологији тумора. Међутим, ни за један од установљених прогностичких параметара није показао да у потпуности корелира са преживљавањем оболелих од DLBCL. И поред напретка у лечењу DLBCL увођењем моноклонског антитела CD20 дуготрајно преживљавање без болести и могуће излечење се остварује тек у око 50% лечених болесника. Премда су молекулске студије експресије гена делимично разоткриле комплексну биологију тумора, разумевање хетерогености представља критичан корак ка даљем напретку у контроли болести, која остаје клинички и научни изазов.

Учесталија појава лимфома у појединим фамилијама које су изложене истим условима животне средине и навикама допринела је значајном порасту интересовања за истраживања утицаја генетских варијанти релевантних гена. Објављени резултати бројних студија из области молекулске епидемиологије указују на могућу повезаност генских полиморфизама и ризика за настанак лимфома. Имајући у виду патогенезу болести, посебном интересовању изложени су полиморфизми гена за различите цитокине, као и гена укључених у контролу имунског одговора. Другу циљну групу гена потенцијално одговорних за настанак лимфома су гени који контролишу ензимске процесе и метаболизам бројних канцерогена.

Познато је да IL2 има значајну улогу у пролиферацији и диференцијацији ефекторских и регулаторних Т ћелија. Такође, IL2 активира пролиферацију и других ћелија имунског система, као што су NK ћелије и Б лимфоцити и представља важан цитокин антитуморске имуности. Са друге стране, IL6 стимулише синтезу протеина акутне фазе и подстиче раст Б лимфоцита. Резултати објављених студија указују да IL6 повећава експресију bcl-2 у туморском лимфном ткиву. Такође, молекул CD14, рецептор за липополисахариде има значајну улогу у регулацији имунског одговора и инфламацији. Подаци из литературе указују да је присуство одређених алелских облика гена за CD14 удружено са нивоом солубилног CD14 у серуму, као и да је ниво sCD14 значајно повећан у болесника са агресивним NHL.

Фамилија ензима глутатион трансфераза С (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) је значајна у метаболизму и детоксикацији различитих карциногених агенаса, али и антинеопластичних лекова који су стандардна терапија у лечењу лимфома. Обзиром да продукти различитих алела гена за GST могу мењати функционалне карактеристике ензима, резултати више објављених студија су указивали да могу бити повезани са склоношћу за настанак лимфома, одговором на терапију, али и са токсичним ефектима њене примене. Такође, показано је да изражена експресија GST у туморским ћелијама, може бити повезана са изостанком одговора на одређене хемиотерапеутске лекове .

У до сада објављеним студијама није јасно дефинисана удруженост полиморфизама гена за IL2, IL6, CD14 и гена ензимског система GST са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и прогнозом оболелих од лимфома. Наиме, док су поједине студије налазиле да су полиморфизми у наведеним генима били повезани са клиничким карактеристикама, одговором на терапију и преживљавањем оболелих од лимфома, друге студије нису потврдиле њихову удруженост са DLBCL.

Одређивање полиморфизама гена укључених у имунски одговор и детоксикацију канцерогена у оболелих од DLBCL би могла да допринесе бољем разумевању хетерогене природе ових лимфома, стратификацију болесника у прогностичке групе и примену терапије прилагођену параметрима ризика.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

На основу доступне литературе, прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „PubMed“ и „CoBSON“ употребом кључних речи „DLBCL“ и „polymorphism“ уз „IL2“, „IL6“, „CD14“, „GSTT1“, „GSTM1“, и/или „GSTP1“ нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидата др Лавинике Атанасковић под називом “ Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области.**

### **А. Лични подаци**

Др Лавиника Атанасковић је рођена 03.08.1974. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је октобра 2000. године са просечном оценом 8,17. Специјализацију из Интерне медицине завршила је на Војномедицинској академији у

Београду - завршни испит положиола је маја 2006. са одличном оценом. Од 15.01.2007. запослена је на Клиници за Хематологију ВМА. Школске 2008/9. године уписала је Академске докторске студије смер Онкологија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит положила 2009. године са оценом 9.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Atanaskovic L**, Cikota-Aleksic B, Tarabar O, Trimcev J, Zivanovic-Ivic A, Marjanovic S, Magic Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. J BUON. 2016;21(6):1459-65. **M23**
2. **Atanaskovic L**, Tarabar O, Magic Z, Stamatovic D, Zivanovic A, Marjanovic S, C Cikota-Aleksic B. Association of CD14-159 Gene Polymorphism with Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-cell Lymphomas. International Journal of Hematology and Oncology – UHOD. 2018;28(2):123-9. **M52**
3. **Živanović Ivić A**, **Atanasković L**, Elez M, Radić Tasić O, Balint B, Stamatović D. The role of prognostic factors in overall survival in patients with Bence-Jones multiple myeloma - our experience. Med Pregl 2017; LXX (Suppl 1): 57-61. **M51**

#### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација др Лавинике Атанасковић написана је на 108 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Дефиниција проблема и циљ истраживања, Методологија рада и испитаници, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 9 табела и 2 слике, док су у поглављу Литература цитиране 223 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је опсежно, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне и историјске податке изложио савремена сазнања о дифузног Б крупноћелијском лимфому, узроцима његовог настанка, клиничкој слици, презентацији

обољења, актуелним дијагностичким методама, са посебним освртом на механизме малигне трансформације и значају полиморфизама гена.

У поглављу Дефиниција проблема и циљ истраживања јасно и прецизно су дефинисани циљеви истраживања и хипотеза, у складу са одобреним у пријави тезе. Главни циљеви су испитати учесталост полиморфизама у генима за GSTT1, GSTP1, GSTM1, IL2 (-330T/G, rs2069762), IL6 (-597G/A, rs1800797) и CD14 (-159C/T, rs2569190), и њихову повезаност са клиничким карактеристикама болести, одговором на терапију, током и исходом лечења, код болесника са DLBCL. На основу досадашњих сазнања из литературе у којима није јасно дефинисана повезаност полиморфизма у генима који контролишу имунске процесе и метаболизам хемијских агенаса са клиничким карактеристикама и прогнозом оболелих од DLBCL, постављена је следећа хипотезе истраживања: Присуство полиморфизама у генима за GST, IL2, IL6 и CD14 у болесника са DLBCL је удружено са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих.

Методологија рада и испитаници су јасно и прецизно описани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је обављено као клиничка експериментална студија. У истраживање је било укључено 156 болесника са новодијагностикованим DLBCL, који су лечени R-CHOP имунохемотерапијом (укључује ритуксимаб, циклофосфамид, адриамицин, винкрестин и пронизон) у 6-8 циклуса, са или без консолидационе радиотерапије, у периоду од маја 2005. до децембра 2014. године. Критеријуми за искључивање су били: претходна дијагноза нискоагресивног лимфома који је трансформисао у DLBCL, HIV позитивни налаз и системска болест везивног ткива. Истраживање је реализовано на Војномедицинској академији у Београду и обухватило и Институт за медицинска истраживања, Институт за патологију и судску медицину, Централну клиничку лабораторију и Институт за радиологију, а терапијске процедуре и праћење болесника су спроведене у Клиници за хематологију у ВМА. Сви болесници или чланови њихове уже породице су потписали пристанак за ово истраживање, након чега је добијена и сагласност Етичког комитета ВМА. Дијагноза DLBCL је постављена у складу са критеријумима за класификацију лимфопролиферативних болести Светске здравствене организације, а заснована је на хистолошкој анализи патолошког лимфоног

презентацију болести. Медијана до постизања комплетне ремисије (CR) у болесника са Val алелом *GSTP1* полиморфизма (Val/Val и Ile/Val генотип) је била значајно краћа у односу на медијану у болесника са Ile/Ile генотипом. Полиморфизми у генима за *GSTT1*, *IL2* -330T/G и *IL6* -597G/A нису били удружени са клиничким карактеристикама и исходом лечења у оболелих од DLBCL.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, у светлу досадашњих истраживања, редоследом којим су изложени у претходном поглављу. Описана су потенцијална објашњења добијених резултата, са аспекта до сада познатих чињеница. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

У поглављу Литература кандидат је прецизно навео сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Литература садржи 223 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Лавиника Атанасковић под насловом **“Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“** по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Најзначајни резултати спроведеног истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Учесталост генотипова/алела у генима за GST (*GSTT1*, *GSTP1*, *GSTM1*), *IL2* -330T/G, *IL6* -597G/A и *CD14* -159C/T код наших болесника са DLBCL није се разликовала од њихове учесталости у популацији оболелих од лимфопролиферативних болести и здравих испитаника у Европи.

чвора/екстралимфатичке туморске промене и имунохистохемијске обраде ткива. Ради процене проширености болести је урађена и анализа костне сржи. Клинички стадијум болести (CS I-IV) је одређен према Ann Arbor класификацији, а интернационални прогностички индекс (IPI скор) према пет установљених параметара: животна доб, Ann Arbor CS, ниво лактичне дехидрогеназе у крви, перформанс ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус и број захваћених екстралимфатичних регија. Према детерминисаним прогностичким параметрима болесници су подељени у две прогностичке групе: 1) група са параметрима лоше прогнозе (животна доб преко 60 година, Ann Arbor CS III-IV, IPI скор 3-5, туморски облик болести дефинисан величином патолошког лимфног чвора већег од 7cm и присуство општих тегоба при дијагнози болести: презнојавање, губитак у телесној тежини, повишена телесна температура) и 2) група без параметара лоше прогнозе. Одговор на терапију је процењиван према установљеним препорукама Cheson-а и сар. из 1999. године. У студији су праћене следеће варијабле: 1) клиничке карактеристике болести при дијагнози (пол, старосна доб, Ann Arbor CS, IPI скор, туморски облик болести, општи симптоми), 2) одговор на терапију: укупан одговор (OR); комплетан одговор (CR); парцијални одговор (PR), резистентна/прогресивна болест, релапс болести, 3) преживљавање: укупно преживљавање (OS), преживљавање без болести (DFS) и преживљавање без нежељених догађаја (EFS), и 4) полиморфизми гена.

У поглављу Резултати показано је да се учесталост генотипова/алела у генима за *GST* (*GSTT1*, *GSTP1*, *GSTM1*), *IL2* -330T/G, *IL6* -597G/A и *CD14* -159C/T код болесника са DLBCL не разликује од њихове учесталости у популацији оболелих од лимфопролиферативних болести и здравих испитаника у Европи. Присуство *GSTM1* null генотипа је значајно чешће у болесника са DLBCL млађих од 60 година. Болесници са *CD14* -159CT/TT генотипом су имали значајно чешће присуство болести у екстранодалним локализацијама у односу на болеснике са CC генотипом. У болесника са екстранодалном презентацијом болести присуство TT генотипа у гену за *CD14* -159 је било удружено са значајно дужим преживљавањем без болести (DFS) и укупним преживљавањем (OS) у односу на болеснике са CC/CT генотипом. Интернационални прогностички скор (IPI) и *CD14* -159 TT генотип су прогностички параметри удружени са преживљавањем болесника оболелих од DLBCL који су имали екстранодалну



- Присуство *GSTM1* null genotipa је значајно чешће у болесника са DLBCL млађих од 60 година.
- Болесници са *CD14* -159CT/TT генотипом су имали значајно чешће присуство болести у екстранодалним локализацијама у односу на болеснике са CC генотипом.
- У болесика са екстранодалном презентацијом болести присуство TT генотипа у гену за *CD14* -159 је било удружено са значајно дужим преживљавањем без болести (DFS) и укупним преживљавањем (OS) у односу на болеснике са CC/CT генотипом.
- Интернационални прогностички скор (IPI) и *CD14* -159TT генотип су прогностички параметри удружени са преживљавањем болесника оболелих од DLBCL који су имали екстранодалну презентацију болести.
- Медијана до постизања комплетне ремисије (CR) у болесника са Val алелом *GSTP1* полиморфизма (Val/Val и Ile/Val генотип) је била значајно краћа у односу на медијану у болесника са Ile/Ile генотипом.
- Полиморфизми у генима за *GSTT1*, *IL2* -330T/G и *IL6* -597G/A нису били удружени са клиничким карактеристикама и исходом лечења у оболелих од DLBCL.

## 2.8. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Обзиром на хетерогену природу DLBCL, сазнања о учесталости полиморфизама у генима који су укључени у имунски одговор, интерлеукини IL 2 и 6, CD 14, и метаболизам лекова, глутатион трансферазе *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1* и њихова удруженост са карактеристикама болести и резултатима лечења би допринела бољем сагледавању процеса укључених у патогенезу болести и омогућила проналажење нових генотипских биомаркера који би могли допринети индивидуалном приступу лечења ове непредвидиве болести.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописе индексирани на SCI листи:

1. **Atanaskovic L**, Cikota-Aleksic B, Tarabar O, Trimcev J, Zivanovic-Ivic A, Marjanovic S, Magic Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. J BUON. 2016;21(6):1459-65. **M23**
2. **Atanaskovic L**, Tarabar O, Magic Z, Stamatovic D, Zivanovic A, Marjanovic S, C Cikota-Aleksic B. Association of CD14-159 Gene Polymorphism with Characteristics and Outcome of Diffuse Large B-cell Lymphomas. UHOD 2018;28(2):123-9. **M52**

### **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Лавинике Атанасковић под називом **“Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Лавинике Атанасковић, под менторством доц. др Оливере Тарабар, представља оригинални научни допринос у испитивању и утврђивању у повезаности полиморфизама у генима за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу С са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија лечених R-CHOP имунохемотерапијом.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под насловом **“Удруженост полиморфизама гена за интерлеукине 2 и 6, CD14 и глутатион трансферазу S са клиничким карактеристикама, резултатима лечења и прогнозом оболелих од дифузног В лимфома великих ћелија“** кандидата др Лавинике Атанасковић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

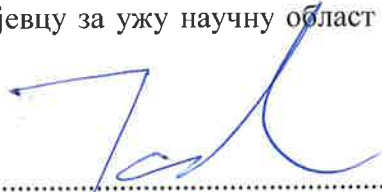
1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник



2. **Проф. др Слободан Марјановић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



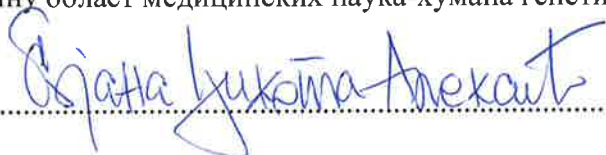
3. **Проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан



4. **Светлана Ђукић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



5. **НС Бојана Цикота-Алексић**, научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, Институт за медицинска истраживања, за ужу научну област медицинских наука-хумана генетика, члан



У Крагујевцу, ..... године

