

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 13.07.2020. године, на основу молбе ментора, др Горана Брајушковића, редовног професора Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Невене С. Котарац, истраживача сарадника, Универзитет у Београду-Биолошки факултет под насловом: „Студија асоцијације гена за микроРНК (*MIR34*, *MIR143*, *MIR145* и *MIR378*) и гена за одржавање ткивне хомеостазе са карциномом простате“, у саставу др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, др Зорана Добријевић, научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за примену нуклеарне енергије-ИНЕП, др Иван Вуковић, доцент, Универзитет у Београду-Медицински факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Невене С. Котарац под називом ”Студија асоцијације гена за микроРНК (*MIR34*, *MIR143*, *MIR145* и *MIR378*) и гена за одржавање ткивне хомеостазе са карциномом простате“ урађена је у Центру за хуману молекуларну генетику Биолошког факултета Универзитета у Београду (ЦХМГ) у оквиру пројекта „Анализа промена у структури генома као дијагностички и прогностички параметар хуманих болести“ (ОИ 173016). Дисертација је написана на 90 страна и састоји се из 8 поглавља: Увод (17 страна), Циљеви (1 страна) Материјал и методе (8 страна), Резултати (28 страна), Дискусија (12 страна), Закључци (1 страна), Литература (14 страна) и Прилози (9 страна).

Рад садржи 265 литературних цитата, 16 слика и 26 табела, Садржај и Сажетак на српском и енглеском језику.

У оквиру докторске дисертације Невена Котарац испитивала је асоцијацију потенцијално функционалних генетичких варијанти у регулаторним регионима гена за микроРНК (rs4938723 у генима *MIR34B* и *MIR34C*, rs1076064 у гену *MIR378*, rs4705342 у кластеру гена *MIR143* и *MIR145*) и могућу асоцијацију генетичких варијанти у генима *KLK3* (енг. *Kalikrein Related Peptidase 3*, *KLK3*) (rs1058205), *VAMP8* (енг. *Vesicle Associated Membrane Protein 8*, *VAMP8*) (rs1010) и *MDM4* (енг. *MDM4 Regulator of p53*, *MDM4*) (rs4245739), а које мењају места везивања микроРНК, са ризиком за развој и прогресију карцинома простате (КП).

Циљ ове студије био је да се утврди могућа асоцијација алела и генотипова одабраних генетичких варијанти са ризиком за развој КП. Осим тог, циљ је био и да се испита њихова потенцијална асоцијација са вредностима стандардних прогностичких параметара КП као и са ризиком за прогресију болести.

Анализа докторске дисертације

У **Уводу** кандидаткиња приказује основне податке о анатомији, хистологији и физиологији простате, као и болестима ове егзокрине жлезде мушког репродуктивног система са посебним освртом на малигне туморе. Након тога, представљени су основни епидемиолошки подаци КП, фактори ризика и начин постављања дијагнозе КП. У овом одељку увода описани су и стандардни прогностички параметри КП: простата-специфични антиген (ПСА), збирни Глисон градус (ГС) и клинички стадијум примарног тумора према ТНМ систему класификације КП. На крају одељка укратко су описани и модалитети лечења КП. У оквиру одељка који се односи на молекуларно-генетичку основу КП прво су описани дизајни студија за идентификацију гена асоцираних са наследним формама КП. Затим су описане студије асоцијација на читавом геному (GWAS) и студије гена кандидата које идентификују генетичке варијанте асоциране са ризиком за развој и прогресију спорадичних форми КП. У оквиру Поглавља 1.4. описана је улога РНК интерференције у патогенези КП са посебним освртом на улогу генетичких варијанти како

у регулаторним регионима гена за микроРНК тако и у местима везивања микроРНК у транскрипцима у процесима неопластичне трансформације жлезданог епитела простате. Наведене су и генетичке варијанте у регулаторним регионима гена за микроРНК које утичу на ниво транскрипције и/или обраду примарних и прекурсорских микроРНК као и варијанте у генима за протеине које мењају места везивања за микроРНК и за које је утврђена веза или са КП у другим популацијама или са другим малигним болестима човека. Затим су, описани гени *KLK3*, *VAMP8* и *MDM4* који имају улогу у процесима за одржање ткивне хомеостазе, а који су испитивани у овој тези. Ген *KLK3* кодира ПСА који је стандардни серумски биомаркер у дијагностици и праћењу КП, ПСА је серинска протеаза и има улогу у протеолитичкој деградацији и ремоделовању екстрацелуларног матрикса ткива простате, што доприноси екстракапсуларној инвазији тумора. *VAMP8* припада породици солубилних рецепторских протеина осетљивих на Н-етилмалемид (eng. soluble *N-ethylmaleimide-sensitive factor-attachment protein receptors*, SNAREs) који имају важну улогу у фузионисању ћелијских мембрана. Према појединим хипотезама, *VAMP8* доприноси Варбурговом ефекту, важном метаболичком кораку који се дешава током процеса малигне трансформације, укључујући и ону у ткиву простате. Функционални значај протеина *MDM4* у процесу неопластичне трансформације огледа се у његовој способности да хетеродимеризацијом инактивира тумор-супресорски протеин *P53*, утичући на његову улогу у трансдукцији сигнала. На тај начин, овај протеин не само да остварује утицај на контролу пропације ћелије кроз фазе ћелијског циклуса, већ учествује и у процесима контроле ћелијског умирања по типу апоптозе. Промена у нивоу експресије ових гена има улогу и у процесима неопластичне трансформације жлезданог епитела простате. Поред тога, постоје експериментални докази да је експресија ових протеина регулисана транскрипционим утишавањем посредованим са микроРНК. Поглавље увод садржи и 6 илустративних слика које олакшавају праћење и разумевање наведеног текста.

У поглављу **Циљеви** наведено је 6 научних циљева ове дисертације. Прва три циља односила су се на испитивање асоцијације одабраних потенцијално функционалних генетичких варијанти у регулаторним регионима гена за микроРНК са: а) ризиком за развој КП; б) вредностима стандардних прогностичких параметара КП и ц) ризиком за

прогресију КП. Друга три научна циља односила су се на испитивање могуће асоцијације генетичких варијанти у генима *KLK3*, *VAMP8* и *MDM4* које мењају места везивања микроРНК, са: а) ризиком за развој КП; б) вредностима стандардних прогностичких параметара КП и ц) ризиком за прогресију КП.

У поглављу **Материјал и методе**, кандидаткиња је описала колекцију узорака и садржај базе података ЦХМГ формирану од узорака периферне крви 355 болесника са КП, 358 болесника са бенигну хиперплазијом простате (БПХ) и контролну групу коју је сачињавало 370 мушкараца у истој животној доби и без знакова болести простате. Додатно, наведени су и критеријуми селекције болесника у групе према вредностима стандардних прогностичких параметара. Након тога описана је процедура класификације болесника са КП у групе са различитим ризиком за прогресију болести на основу вредности стандардних прогностичких параметара, а према препорукама Европског удружења уролога (ЕАУ). Кандидаткиња у оквиру овог поглавља, затим, описује методе коришћене за изолацију геномске ДНК из узорка пуне периферне крви, као и методе коришћене за проверу количине и квалитета добијених изолата. У оквиру одељка Методе, детаљно су описани и критеријуми за селекцију генетичких варијанти анализираних у оквиру ове тезе, као и метода ПЦР-а у реалном времену уз употребу *TaqMan* есеја која се користила као метода избора за генотипизацију тачкастих генетичких варијанти. Такође, описана је и статистичка обрада добијених резултата генотипизације у циљу утврђивања потенцијалних асоцијација са ризиком за развој КП, вредностима стандардних прогностичких параметара и ризиком за прогресију болести. Тестови асоцијације одабраних генетичких варијанти урађени су логистичком регресијом у статистичком програму *SNPStats*. За процену генетичког модела који најбоље одговара уоченим разликама у расподелама генотипова између поређених група коришћен је Акаике информациони критеријум (eng. *Akaike information criteria*, AIC). Према том критеријуму, за најадекватнији генетички модел сматран је онај за који је добијена најмања вредност AIC скорa. Уколико је разлика између две најмање вредности AIC скорa у датом тесту била мања од 2, одабир најадекватнијег генетичког модела сматра се статистички неоправданим те се сваки од њих може се сматрати потенцијално адекватним. Приликом процене асоцијације одабраних генетичких варијанти са ризицима за развој и прогресију

КП, као и са вредностима стандардних прогностичких параметара коришћени су различити генетички модели: кодоминантни, рецесивни, доминантни, овердоминантни и лог-адитивни.

У поглављу **Резултати** кандидаткиња је концизно и јасно представила своје експерименталне резултате, текстулно и у оквиру 6 слика и 14 табела. Најпре су изложени резултати селекције болесника на основу вредности стандардних прогностичких параметара КП. Код највећег процента болесника установљене су високе вредности ПСА, ниске вредности ГС (58.3% болесника имало је $ГС < 7$) као и стадијум примарног тумора Т2. Придржавајући се критеријума који препоручује ЕАУ, а на основу вредности стандардних прогностичких параметара, болесници су класификовани у групу ниског, средњег и високог ризика за прогресију КП. На тај начин, за готово 60% болесника процењено је да имају агресивнију форму, односно да поседују висок ризик за прогресију болести. Болесници са метастатским КП без обзира на вредности других стандардних прогностичких параметара сврстани су у групу високог ризика за прогресију болести. Провером квалитета изоловане геномске ДНК агарозном гел електрофорезом утврђено је да су изолати болесника са КП, БПХ и мушкарци из контролне групе имали добар квалитет и задовољавајући принос изоловане ДНК.

На основу претходно дефинисаних критеријума, у оквиру ове докторске дисертације одабрано је шест генетичких варијанти. Три варијанте у потенцијалним регулаторним регионима гена за микроРНК: rs4938723 у генима *MIR34B* и *MIR34C*, rs1076064 у гену *MIR378* и генетичка варијанта rs4705342 у кластеру гена *MIR143* и *MIR145*. Када је реч о генетичким варијантама у 3'-нетранслатирајућим регионима гена *KLK3*, *VAMP8*, *MDM4* а чије алелске варијанте утичу на везивање одабраних микроРНК изабране су следеће три варијанте: rs1058205, rs1010, rs4245739, редом. Наведене генетичке варијанте успешно су генотипизоване коришћењем ПЦР-а у реалном времену, а након статистичке обраде добијених резултата утврђена је расподела генотипова по принципима Харди-Вајнбергове равнотеже за све тестиране варијанте.

За варијанте rs4938723 и rs1076064 у потенцијалним регулаторним регионима гена за микроРНК није утврђена асоцијација са ризиком за развој КП. Са друге стране, поређењем дистрибуције генотипова између болесника са КП и болесника са БПХ, за генетичку варијанту rs4705342 у регулаторном региону кластера гена *MIR143* и *MIR145* установљена је статистички значајна асоцијација са ризиком за развој КП. Тестови генетичке асоцијације дали су статистички значајне резултате за два генетичка модела: кодоминантни модел ($P_{\text{codom}}=0.031$) и рецесивни модел ($P_{\text{rec}}=0.0088$). Тачан однос шанси (OR) по којем ова два генетичка модела повећавају ризик за развој КП није могао бити установљен будући да је код болесника са БПХ генотип ЦЦ у потпуности одсуствовао. С обзиром да је разлика у АИС скору за наведене генетичке моделе била мања од 2, није било статистички оправдано изабрати најадекватнији генетички модел иако је мања вредност АИС добијена за рецесивни модел. За све три генетичке варијанте у генима *KLK3*, *VAMP8*, *MDM4* није утврђена асоцијација са ризиком за развој КП.

За варијанту rs1076064 у гену *MIR378* утврђена је асоцијација са серумским вредностима ПСА ($P_{\text{dom}}=0.031$; $OR_{\text{dom}}=1.89$, 95% CI 1.05-3.41) док остале анализирани варијанте у потенцијалним регулаторним регионима гена за микроРНК нису показивале асоцијацију са наведеним стандардним прогностичким параметром. Када су упоређиване дистрибуције генотипова код болесника са различитим вредностима ГС, статистичка значајност није добијена ни за једну генетичку варијанту у генима за микроРНК. У анализама асоцијације ових генетичких варијанти са Т клиничким стадијумом примарног тумора, статистичка значајност добијена је по више генетичких модела у случају варијанти rs4938723 ($P_{\text{dom}}=0.0046$, $OR=0.36$, 95% CI 0.17-0.76; $P_{\text{codom}}=0.015$, $OR=0.34$, 95% CI 0.16-0.73; $P_{\text{overdom}}=0.011$, $OR=0.43$, 95% CI 0.22-0.83; $P_{\text{log-additive}}=0.037$, $OR=0.61$, 95% CI 0.38-0.97) и rs1076064 ($P_{\text{rec}}=0.0083$, $OR=0.34$, 95% CI 0.14-0.81). Ниједна од анализираних генетичких варијанти у регулаторним регионима гена за микроРНК није асоцирала са присуством метастаза код болесника са КП. Након поделе болесника у групе на основу процењеног ризика за прогресију болести за варијанту rs1076064 у гену *MIR378* утврђена је асоцијација са ризиком за прогресију болести. Наведена асоцијација утврђена је за већи број генетичких модела поређењем учесталости генотипова код болесника са високим и болесника са ниским ризиком ($P_{\text{codom}}=0.017$, $OR=4.52$, 95% CI 1.43-14.36;

$P_{\text{dom}}=0.0068$, $OR=3.53$, 95%CI 1.36-9.14; $P_{\text{overdom}}=0.011$, $OR=3.75$, 95%CI 1.22-11.58; $P_{\text{logadditive}}=0.033$, $OR=2.09$, 95%CI 1.02-4.29), као и између болесника са средњим ризиком и високим ризиком ($P_{\text{codom}}=0.0073$, $OR=5.44$, 95%CI 1.66-17.79; $P_{\text{dom}}=0.0024$, $OR=4.32$, 95%CI 1.62-11.56, $P_{\text{overdom}}=0.0073$, $OR=4.15$, 95%CI 1.32-13.10; $P_{\text{log-additive}}=0.014$, $OR=2.39$, 95%CI 1.14-5.03).

Међу анализираним варијантама у генима *KLK3*, *VAMP8*, *MDM4*, а које се налазе у местима везивања микроРНК за варијанте rs1058205 у гену *KLK3* ($P_{\text{rec}}=0.038$; $OR_{\text{rec}}=0.20$, 95%CI 0.04-1.05) и варијанту rs4245739 у гену *MDM4* утврђене су асоцијације са серумским вредностима ПСА ($P_{\text{dom}}=0.026$, $OR=1.91$, 95%CI 1.08-3.38; и $P_{\text{codom}}=0.026$, $OR=1.71$, 95%CI 1.06-2.77). Асоцијација са ГС установљена је за варијанте rs1010 у гену *VAMP8* ($P_{\text{rec}}=0.036$, $OR=1.91$, 95%CI 1.05-3.45; и $P_{\text{log-additive}}=0.024$, $OR=1.50$, 95%CI 1.05-2.13) и rs4245739 у гену *MDM4* ($P_{\text{dom}}=8e-04$, $OR=2.94$, 95%CI 1.54-5.61; $P_{\text{codom}}=0.0028$, $OR=3.15$, 95%CI 1.61-6.17; $P_{\text{overdom}}=0.0011$, $OR=2.88$, 95%CI 1.52-5.48; $P_{\text{log-additive}}=0.0071$, $OR=1.93$, 95%CI 1.20-3.13). Додатно, за све три анализираних генетичке утврђена је асоцијација са клиничким стадијумом болести ($P_{\text{overdom}}=0.0016$, $OR=0.33$, 95%CI 0.17-0.66 за варијанту rs1058205; $P_{\text{rec}}=0.017$; $OR=2.08$, 95%CI 1.14-3.81 за варијанту rs1010; $P_{\text{rec}}=0.033$; $OR=6.28$, 95%CI 0.77-50.85 за варијанту rs4245739). Супротно овим резултатима, ниједна од одабраних варијанти у генима *KLK3*, *VAMP8*, *MDM4* није асоцирала са присуством метастаза. Када је анализирана њихова асоцијација са ризиком за прогресију болести такође није утврђена ниједна статистички значајна асоцијација.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња Невена Котарац детаљно излаже актуелно стање у области молекуарно-биолошких истраживања патогенезе КП. Након посебног осврта на недостатке стандардних прогностичких параметара који се данас користе у клиничкој пракси, кандидаткиња је указала на потребу идентификације нових генетичких и епигенетичких маркера који би се користили у дијагностици и лечењу КП. Кандидаткиња затим опсежно и темељно тумачи своје добијене резултате и пореди их са резултатима претходних студија случајева и контрола које се односе на асоцијацију варијанти у потенцијалним регулаторним регионима гена за микроРНК и варијанти у генима *KLK3*, *VAMP8*, *MDM4*, а које се налазе у местима везивања микроРНК, са ризиком

за развој и/или прогресију КП. Резултате упоређује се резултатима претходно објављених студија и објашњава потенцијални разлоге опречних резултата. Такође, критички описује и главне лимитације своје студије, да би на самом крају пружила увид у будуће перспективе истраживања у области идентификације нових биолошких маркера а и саме патогенезе КП.

У овој докторској дисертацији први пут је испитивана асоцијација генетичке варијанте rs1076064 и КП. Додатно, анализа асоцијације варијанте rs4938723 у регулаторном региону гена *MIR34B* и *MIR34C* са ризиком за развој и прогресију КП и студија асоцијације варијанте rs4705342 кластера гена *MIR143* и *MIR145* спроведене су само у азијским популацијама. Ова докторска теза пружа прве резултате њиховом потенцијалном доприносу ризику за развој и прогресију КП у једној белој популацији.

У поглављу **Закључци** таксативно су наведени резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације. Асоцијација са повећаним ризиком за развој КП установљена је само за варијанту rs4705342 у кластеру гена *MIR143* и *MIR145*. Истовремено, утврђена је асоцијација генетичке варијанте rs1076064 у гену *MIR378* са повећаним ризиком за прогресију КП. Када је реч о варијанти rs4245739 у гену *MDM4* статистички тренд добијен је за асоцијацију ове варијанте са повећаним ризиком за прогресију болести. Остале анализирани генетичке варијанте, како у потенцијалним регулаторним регионима гена за микроРНК, тако и у генима за протеине асоцирале су са вредностима различитих стандардних прогностичких параметара: за варијанту rs4938723 у регулаторном региону гена *MIR34B* и *MIR34C* утврђена је асоцијација са нижим клиничким стадијумом примарног тумора; за варијанту rs1076064 у гену *MIR378* показана је асоцијација са повишеним серумским вредностима ПСА и нижим Т клиничким стадијумом тумора; генетичка варијанта rs1058205 у гену *KLK3* асоцирала је са сниженим серумским вредностима ПСА и нижим клиничким стадијумом; варијанта rs1010 у гену *VAMP8* асоцирала је са повећаним вредностима ГС и клиничког стадијума, док је за варијанту rs4245739 у гену *MDM4* показана асоцијација са повећаним вредностима сва три стандардна прогностичка параметра код болесника из популације Србије.

У оквиру **Литературе** дата је листа од 265 библиографских јединица. Наведене публикације цитиране су на начин адекватан за објашњавање и поткрепљивање добијених резултата.

У поглављу **Прилози** у оквиру 8 табела наведени су резултати тестова асоцијације анализираних генетичких варијанти са вредностима стандардних прогностичких параметара, метастаза и ризиком за прогресију КП у којима нису добијени статистички значајни резултати.

Након поглавља Прилози налазе се репринти два рада из ове докторске дисертације објављених у научним часописима међународног карактера, стручна биографија кандидата као и попуњени обрасци 5, 6 и 7.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Kotarac N, Dobrijevic Z, Matijasevic S, Savic-Pavicevic D, Brajuskovic G. Analysis of association of potentially functional genetic variants within genes encoding miR-34b/c, miR-378 and miR-143/145 with prostate cancer in Serbian population. EXCLI J. 2019; 18:515-29.

M21

(doi: <https://doi.org/10.17179/excli2019-1257>)

2. Kotarac N, Dobrijevic Z, Matijasevic S, Savic-Pavicevic D, Brajuskovic G. Association of KLK3, VAMP8 and MDM4 Genetic Variants within microRNA Binding Sites with Prostate Cancer: Evidence from Serbian Population [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. Pathol Oncol Res. 2020;

M22

(doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00839-7>)

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Kotarac N, Dobrijevic Z, Matijasevic S, Savic-Pavicevic D, Brajuskovic G.** Analysis of association of potentially functional genetic variants within genes encoding miR-34b/c, miR-378 and miR-143/145 with prostate cancer in Serbian population. Book of Abstracts [Elektronski izvor]: 59. VI Congress of The Serbian Genetic Society, Vrnjačka Banja, Serbia, October 13-17, 2019. ISBN 978-86-87109-15-5.

M64

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Невене С. Котарац М3003/2016 послата је дана 24.06.2020. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 02.07.2020. године. Извештај провере оригиналности докторске дисертације Невене С. Котарац, добијен коришћењем програма iThenticate у Универзитетској библиотеци Светозар Марковић у Београду, указује на индекс сличности од 42%.

Увидом у Извештај утврђено је да су подударња највећим делом последица:

А. претходно публикованих радова са резултатима ове докторске дисертације а чији су репринти додати као један од прилога (12% за први рад из тезе под насловом „Analysis of association of potentially functional genetic variants within genes encoding miR-34b/c, miR-378 and miR-143/145 with prostate cancer in Serbian population“ објављеног у часопису *EXCLI Journal* (2019) и 12% за други рад из тезе под насловом „Association of KLK3, VAMP8 and MDM4 Genetic Variants within microRNA Binding Sites with Prostate Cancer: Evidence from Serbian Population“ објављеног у часопису *Pathology & Oncology Research* (2020)),

Б. коришћења идентичних скраћеница, научне терминологије и стандардних лабораторијских протокола као у претходно урађеној тези из исте области и исте лабораторије (5% поклапања са докторском дисертацијом Зоране З. Николић под насловом „Студија асоцијације варијанти у генима за микроРНК и за протеине утишавајућег комплекса са ризиком за развој и прогресију карцинома простате код болесника из популације Србије“). *Индекс сличности са публикацијама наведним под А и Б укупно износи 29% од укупног индекса сличности 42%.*

В. библиографских података о коришћеној литератури (263 од укупно 265 референци поклапа се са великим бројем различитих извора у којима је пријављена иста референца са појединачним поклапањима мањим од 1%). Поред наведеног, мањи делови текста за које је утврђено подударане нису повезани и немају смисао.

Када се све изнето узме у обзир, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Невене С. Котарац, под насловом ”Студија асоцијације гена за микроРНК (*MIR34*, *MIR143*, *MIR145* и *MIR378*) и гена за одржавање ткивне хомеостазе са карциномом простате“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација Невене С. Котарац представља оригиналан рад из области хумане молекуларне генетике и урађена је у складу са предлогом истраживања који је одобрен од стране Већа научних области природних наука Универзитета у Београду. Урађена студија асоцијације варијанти у генима за микроРНК (*MIR34*, *MIR143*, *MIR145* и *MIR378*) и варијанти у њиховим везивним местима у генима за одржавање тиквне хомеостазе (*KLK3*, *VAMP8* и *MDM4*) са карцинома простате (КП) код болесника из Србије је прво такво испитивање у белој популацији. Утврђене асоцијације алела и генотипова испитиваних варијанти са ризиком за развој КП, са вредностима стандарних прогностичких параметара КП и ризиком за прогресију болести дају научно утемељену основу за њихово репликативно испитивање у другим групама болесника из беле популације, али и за одабир нових варијанти у генима за микроРНК и циљним протеинима као потенцијалних кандидата за биомаркере КП. Резултати ове докторске дисертације објављени су у два научна рада (категорија М21 и М22) у којима је Невена С. Котарац први аутор. На основу изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај и одобри **Невени С. Котарац** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Студија асоцијације гена за микроРНК (*MIR34*, *MIR143*, *MIR145* и *MIR378*) и гена за одржавање тиквне хомеостазе са карциномом простате**“.

КОМИСИЈА:

У Београду, 17.07.2020. године

др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Зорана Добријевић, научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за примену нуклеарне енергије-ИНЕП

др Иван Вуковић, доцент, Универзитет у Београду-Медицински факултет