

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.11.2019. godine, broj 9700/06-MSL imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Određivanje polimorfizama gena za glutathion transferazu i biohemijskih markera kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom“

kandidata dr Milice Stojković Lalošević, zaposlene u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Zoran Krivokapić, a komentori Prof. dr Aleksandra Pavlović Marković i Prof. dr Marija Plješa Ercegovac

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Simić, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu, dopisni član Srpske akademije nauka i umetnosti
2. Prof. dr Goran Barišić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Dragomir Damjanov, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Milice Stojković Lalošević napisana je na ukupno 116 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela i 30 figura. Doktorska disertacija

sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** disertacije definisan je kolorektalni karcinom. Najpre su prikazane epidemiološke karakteristike, kao i prepoznati faktori rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Nakon toga, jasno su prikazani najznačajniji patofiziološki mehanizmi koji učestvuju u nastanku kolorektalnog karcinoma, kao i molekularni i biohemijski markeri koji imaju ulogu kako u nastanku tako i u ranom otkrivanju i praćenju obolelih od kolorektalnog karcinoma. Na adekvatan način je u potpunosti opisano dijagnostikovanje kolorektalnog karcinoma, kao i klinička klasifikacija stadijuma bolesti.

Takođe je adekvatno opisano hirurško i adjuvantno lečenje kolorektalnog karcinoma kao i očekivani postoperativni ishod. S tim u vezi prikazani su i kategorisani različiti histološki, hirurški, biohemijski i molekularni markeri i njihov prognostički značaj.

Nakon toga prikazana su dosadašnja saznanja vezana za familiju enzima glutation transferaza (GST), njihova detaljna klasifikacija kao i uloga u metabolizmu ksenobiotika. Kroz opis karakteristika i uloga ove familije enzima vrlo je jasno ukazano na mogući značaj koji ovi enzimi mogu imati u nastanku različitih oboljenja, pre svega kancera, uključujući i kolorektalni karcinom. iz tog razloga, pojedinačno su prikazani najznačajniji polimorfizmi glutation transferaza, kao i njihova uloga u karcinogenezi kolorektalnog karcinoma.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja genskog polimorfizma *GSTA1 C69T (rs3957357)*, *GSTM1*, *GSTP1 Ile105Val (rs1695)* i *GSTT1* na rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma, kao i ispitivanju udruženih efekata genotipova i poznatih faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Pored toga, cilj ovog istraživanja je bio ispitivanje povezanosti između polimorfizma gena za *GSTA1*, *GSTM1*, *GSTP1* i *GSTT1* i biohemijskih i fenotipskih karakteristika tumora, uključujući tip, stadijum i gradus, kao i ispitivanje uticaja polimorfne ekspresije GST na prognozu bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Takođe, kao cilj istraživanja navedena je i procena preoperativnih vrednosti CEA i CA 19-9, kao i parametara sistemske inflamacije i njihov doprinos u dijagnostikovanju kao i prognozi bolesnika sa kolorektalnim karcinomom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slučajeva i kontrola koja je sprovedena na Klinici za digestivnu hirurgiju-Prva hirurška klinika Kliničkog centra Srbije u Beogradu u saradnji sa Institutom za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog

fakulteta u Beogradu. Detaljno su navedeni kriterijumi za uključenje u istraživanje kao i kriterijumi za isključenje iz istraživanja. Adekvatno i informativno su prikazani klinički parametri koji su u okviru istraživanja ispitani. Prikazana je procedura istraživanja, metode uzorkovanja, a takođe su detaljno prikazane metode određivanja genetskih polimorfizama. Takođe su prikazane metode određivanja biohemijskih markera kao i parametara sistemske inflamacije. Opisane su statističke metode korišćene pri obradi podataka. Ovo istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobreno je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu kao i Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kroz tabelarni i tekstualni prikaz.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 126 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Grupu ispitanika sa kolorektalnim karcinomom činilo je 523 bolesnika (313 muškog i 210 ženskog pola) koji su hirurški lečeni na Klinici za digestivnu hirurgiju-Prva hirurška klinika Kliničkog centra Srbije, dok je kontrolnu grupu činilo 400 ispitanika bez verifikovanog malignog oboljenja koji su ispitivani u Kliničkom centru Srbije. Grupa bolesnika sa kolorektalnim karcinomom nije se razlikovala u odnosu na kontrolnu grupu po polu, niti po starosti. U grupi pacijenata sa kolorektalnim karcinomom prosečan BMI iznosio je 25.58 ± 3.47 dok je prosečan BMI u kontrolnoj grupi iznosio 26.13 ± 3.72 , te nije pronađena statistički značajna razlika između ove dve grupe. Kao aktivni pušači u grupi pacijenata sa kolorektalnim karcinomom izjasnilo se 338 pacijenata (68%) dok se u kontrolnoj grupi kao aktivni pušač izjasnilo 189 ispitanika (48%), te je između ove dve grupe pokazano postojanje statistiki značajne razlike, što je od značaja imajući u vidu da je pušenje prepoznat faktor rizika u procesu karcinogeneze kolorektalnog karcinoma. Kod 277 bolesnika (55%) tumor je bio lokalizovan u rektumu, dok je kod njih 225 tumor bio lokalizovan u kolonu (45%). Od toga 110 (22%) bolesnika imalo je lokalizaciju tumora u sigmoidnom kolonu, 26 bolesnik (5%) imao je tumor lokalizovan u descendentnom kolonu, 29 bolesnika (6%) u transverzumu,

29 bolesnika (6%) u ascendentnom kolonu, 31 (6%) u cekumu. Dobro diferentovan tumor imalo je 385 (77%) bolesnika, srednje diferentovan 96 (19%) bolesnika, dok je slabo diferentovan tumor imalo 21 (4%) bolesnika. Kod najvećeg broja bolesnika sa KRK dijagnostikovano je T stadijum 3, 245 (49%), značajno manji broj bio je u stadijumu 1 (78, 15%) odnosno stadijumu 2 (85, 17%), dok je u stadijumu 4 bilo 94 bolesnika (19%). Zahvaćeni limfni nodusi pronađeni su kod 245 bolesnika, od toga u stadijumu N1 koji je podrazumevao zahvaćenost 1-3 nodusa bilo je 129 bolesnika (26%), dok je u stadijumu N2 bilo 116 bolesnika (23%). Udaljene metastaze dijagnostikovane su kod 89 bolesnika (18%).

Prilikom ispitivanja uticaja pojedinačnih genotipova na rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma pokazano je da nosioci *GSTM1-nultog* i *GSTAI CT+TT* nemaju povećan rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Međutim, nosioci *GSTT1-nultog* i *GSTP1 IleVal+ValVal* (varijantnog) genotipa imaju značajno veći rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Naime, nosioci *GSTT1-nultog* genotipa su pod 1.35 puta većim rizikom od nastanka kolorektalnog karcinoma u poređenju sa osobama koji imaju *GSTT1-aktivni* genotip (OR = 1.35, 95%CI: 0.99-1.83, p = 0.050). Individue sa *GSTP1 IleVal+ValVal* genotipom imaju 1.39 puta veći rizik od razvoja ovog tumora (95%CI: 1.07-1.82, p=0.016). U ovoj studiji u obzir je uzeta i činjenica da gen-gen interakcija može doprineti riziku od obolevanja kada su u pitanju određeni polimorfizmi. Pored pojedinačnih, ispitivana je i povezanost kombinovanih genotipova GST i razvoja kolorektalnog karcinoma. Kada je ispitivan kombinovani uticaj bilo koja dva od *GSTM1*, *GSTAI* i *GSTT1* genotipa međusobno, nije uočen povećan rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma. Međutim značajna povezanost pronađena je kod svih kombinacija *GSTP1-varijantnog genotipa* i bilo kog od preostala tri *GST* genotipa (*GSTP1 varijantni* i *GSTM1-nulti*: OR = 1.53, 95%CI: 1.01-2.18, p=0.03; *GSTP1-varijantni* i *GSTAIslabo-aktivni*: OR = 1.83, 95%CI: 1.22-2.75, p=0.004; *GSTP1-varijantni* i *GSTT1-aktivni*: OR = 1.95, 95%CI: 1.27-2.99, p=0.002) u poređenju sa referentnom kombinacijom genotipa. Nadalje, kada je analiziran kombinovani efekat tri genotipa, značajna povezanost uočena je kod sve tri kombinacije koje su uključivale *GSTP1-varijantni* genotip (*GSTM-nulti/GSTT1-aktivni/GSTP1-varijantni* OR = 2.07, 95%CI: 1.06-4.02, p=0.03; *GSTM-nulti/GSTAI-smanjene aktivnosti/GSTP1-varijantni* OR= 2.24, 95%CI: 1.24-4.04, p=0.001 i *GSTT1-aktivni/GSTAI-smanjene aktivnosti/ GSTP1-varijantni* OR= 2.62, 95%CI: 1.41-4.87, p=0.001). Kada je ispitana kombinacija sva četiri *GST* genotipa koji se mogu dovesti u vezu sa rizikom za nastanak kolorektalnog karcinoma, uočen je trend porasta rizika sa najvećim rizikom od 2,71 puta (95%CI: 1.06-6.91, p = 0.037) kod osoba koji

su nosioci kombinovanog *GSTM1-nulti/GSTT1-nulti/ GSTA1-smanjene aktivnosti/GSTP1-varijantni genotipa* u odnosu na referentnu kombinaciju genotipova, što čini značajan i originalni rezultat ovog istraživanja.

Prilikom ispitivanja nije uočeno postojanje povezanosti između polimorfizma gena za *GSTA1, GSTM1, GSTP1* i *GSTT1* i biohemijskih karakteristika tumora, uključujući vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9. Takođe, nije uočena povezanost *GSTM1* i *GSTT1* sa stepenom patološke diferencijacije i progresije tumora. Međutim, uočena je povezanost *GSTA1-smanjene aktivnosti* genotipa sa stadijumom tumora. Naime, uočeno je postojanje granične statistički značajne razlike između nosioca *GSTA1-smanjene aktivnosti* T1 stadijuma u odnosu na ostale T stadijume. Uočena je povezanost *GSTP1* genotipa i stepena patološke diferencijacije tumora, štaviše, prisutan je trend porasta učestalosti *GSTP1-varijantnog* genotipa sa povećanjem stadijuma tumora. Ispitivanjem povezanosti *GST* genotipova sa preživljavanjem bolesnika sa kolorektalnim karcinomom uočena je značajna razlika u preživljavanju kod nosioca *GSTM1-nultog* i *GSTP1-varijantnog* u odnosu na osobe sa *GSTM1-aktivnim* i *GSTP1-referentnim* genotipom ($p < 0.05$). Naime bolesnici sa *GSTM1-nultim* kao i *GSTP1-varijantnim* genotipom imali su značajno lošije ukupno preživljavanje.

U ovom istraživanju pokazano je da preoperativne vrednosti CEA i CA 19-9 mogu pružiti informacije o stadijumu bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, naime pacijenti sa uznapredovalom bolešću imali su statistički značajno veće vrednosti CEA i CA 19-9 ($p < 0.05$). Kao i da parametri sistemske inflamacije mogu poslužiti kao neinvazivni markeri u proceni stadijuma bolesti. Naime parametri sistemske inflamacije u svim TNM stadijumima bili su značajno viši u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0.05$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Uloga polimorfizama GST kao potencijalnog faktora rizika u procesu karcinogeneze kolorektalnog karcinoma i dalje je predmet brojnih istraživanja. Iako su istraživanja na ovu temu brojna, rezultati su i dalje kontradiktorni. *GSTM1-nulti* genotip je najčešće ispitivan genotip GST prema dostupnoj literaturi. Naime, ovaj genotip je najviše ispitivan u kontekstu faktora rizika za nastanak različitih karcinoma. Međutim, povezanost *GSTM1* polimorfizma i rizika od kolorektalnog karcinoma razlikuje se značajno u brojnim istraživanjima, pre svega zbog uključivanja osoba različite etničke pripadnosti i geografskog porekla, a poznato je da na GST genotip značajan uticaj ima upravo etnička pripadnost, kao i da se učestalost aktivnog i nultog genotipa razlikuje između regiona (Polimanti i sar, 2013).

U velikoj meta-analizi Economopoulos i sar. (2010), rezultati su pokazali da osobe sa *GSTM1-nultim* ili *GSTT1-nultim* genotipom imaju veći rizik od obolevanja od kolorektalnog karcinoma. Nasuprot tome, rezultati ove meta-analize pokazali su da osobe sa *GSTAI-smanjene aktivnosti* ili *GSTP1-varijantim* genotipom nisu imale povećan rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma. Međutim u ovu meta-analizu bile uključene svega tri studije koje su ispitivale GST genotipove kod belaca (van der Logt i sar, 2004, Martinez i sar, 2006, Kury i sar, 2008). U dve od tri studije, *GSTM1-nulti* genotip nije bio faktor rizika, što je u skladu sa našim rezultatima. Distribucija *GSTM1* genotipova u ovom istraživanju bila je slična distribuciji u drugim studijama na beloj populaciji (Hezova i sar 2012, Little i sar, 2006, Tijhuis i sar, 2005), dok je, očekivano, bila značajno drugačija u odnosu na studije koje su rađene kod Azijske populacije (Li i sar 2015). Kombinovani efekat *GSTM1-nultog* i *GSTT1-nultog* genotipa analiziran u studiji Martineza i sar. (2006) ukazao je da postoji povećan rizik od kolorektalnog karcinoma kod osoba nosilaca ove kombinacije. To je donekle u skladu je sa rezultatima ovog istraživanja, s obzirom da rezultati pokazuju da pacijenti sa ovom kombinacijom genotipova imaju 1.5 puta veći rizik od obolevanja, ali bez statističke značajnosti (OR = 1.50, 95%CI: 0.95-2.35, p = 0.080). U meta analizi Yan i saradnika (2016) koja je uključila 15 studija, pacijenti sa kolorektalnim karcinomom i *GSTM1-nultim* genotipom imali su značajno lošije preživljavanje, te se *GSTM1-nulti* genotip zapravo pokazao kao potencijalni prognostički faktor kod ovih bolesnika. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da bolesnici nosioci *GSTM1-nultog* genotipa imaju značajno lošije preživljavanje u odnosu na bolesnike nosioce *GSTM1-aktivnog* genotipa.

Imajući u vidu da delecioni polimorfizam *GSTT1* vodi do gubitka ekspresije *GSTT1* u gastrointestinalnom traktu, samim tim i gubitka primarne funkcije u procesu detoksikacije, ovaj polimorfizam bio je predmet ranijeg ispitivanja Cicens i sar (2017). Meta analiza Qin i sar. (2013) kao i Wan i sar. (2010) ukazala je da osobe koje su nosioci *GSTT1-nultog* genotipa imaju 1.21 odnosno 1.32 puta veći rizik od obolevanja od kolorektalnog karcinoma. Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa prethodnim, gde osobe koje su nosioci *GSTT1-nultog* polimorfizma imaju 1.35 puta veći rizik od obolevanja od kolorektalnog karcinoma. *GSTT1-nulti* polimorfizam u ovom istraživanju nije se pokazao od značaja u preživljavanju bolesnika. Ovo je u skladu sa istraživanjem Rodrigues-Fleming i sar. (2018) kao i Funke i sar. (2010).

Još jedan od polimorfizama koji je ispitivan u ovom istraživanju je *GSTAI*. Naime ovaj polimorfizam je ispitivan u značajno manjoj meri u odnosu na ostale polimorfizme GST-a. U studiji Martinez i sar. (2006) nije pokazana povezanost *GSTAI* polimorfizma sa

nastankom kolorektalnog karcinoma. U već pomenutoj meta-analizi Economopoulos i sar. (2010), nije uočena veza između postojanja *GSTA1* polimorfizma i nastanka kolorektalnog karcinoma. U skorašnjoj meta-analizi Deng et al. (2019) takođe su potvrdili da *GSTA1* nije prepoznat kao faktor rizika za nastanak KRK. Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa prethodno objavljenim. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike u preživljavanju pacijenata sa *GSTA1*-smanjene aktivnosti polimorfizmom u odnosu na osobe sa referentnim genotipom. U dostupnoj literaturi ne nailazi se na podatak o uticaju *GSTA1* polimorfizma na preživljavanje bolesnika sa KRK.

Jedan od najviše ispitivanih GST polimorfizama je *GSTP1*. Ono što je karakteristično i za ostale GST polimorfizme, distribucija *GSTP1* genotipa razlikuje se u zavisnosti od etničke ili geografske pripadnosti, što nije zanemarljivo kada se uzme u obzir da su rezultati vezani za uticaj *GSTP1* polimorfizma na nastanak KRK i dalje izrazito kontradiktorni. Naime rezultati Tan i sar. (2013) kao i Economopoulos i sar. (2010) nisu ukazali na postojanje veze između *GSTP1*-varijantnog genotipa i rizika od nastanka KRK. Ovo je potpuno u suprotnosti sa rezultatima ovog istraživanja. Međutim, rezultati Matakova i sar. (2009), Wang i sar. (2011), Kassab i sar. (2014), kao i meta-analiza Ramsey i sar. (2012) su u skladu sa ovim istraživanjem. Osobe nosioci varijantnog *GSTP1*-genotipa su imale statistički značajno lošije ukupno preživljavanje u odnosu na pacijente sa referentnim genotipom. U dostupnoj literaturi podaci su oskudni i uglavnom se tiču preživljavanja bolesnika sa ovim polimorfizmom, koji su na terapiji Oksaliplatinom. U studiji Kap i sar. (2014) *GSTP1* polimorfizam nije imao uticaja na preživljanje, dok je u studiji Kumamota i sar. (2013) *GSTP1* varijantni genotip bio povezan sa boljim odgovorom na Oksaliplatinu i boljim preživljavanjem.

Uz ispitivanje uticaja pojedinačnih polimorfizama na nastanak kolorektalnog karcinoma, ovo istraživanje podrazumevalo je i ispitivanje uticaja kombinacije dva, tri ili sva četiri polimorfizma. Većina ranijih istraživanja ispitivala je kombinaciju *GSTM1-nultog* i *GSTT1-nultog* genotipa koja u ovom istraživanju nije predstavljala faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. U istraživanju Matakova i sar. (2009) kombinacija *GSTM1-nultog* i *GSTP1-varijantnog* genotipa predstavljala je faktor rizika za nastanak KRK. U istraživanju Wang i sar. (2011) kombinacija *GSTT1-nultog* i *GSTP1-varijantnog* genotipa pokazala je 1.9 puta veći rizik od obolevanja u odnosu na referentni genotip, što je vrlo slično rezultatima ovog istraživanja. Kombinacija *GSTA1-smanjene aktivnosti/GSTP1-varijantnog* genotipa ispitivana je prethodno u jednoj studiji koja se odnosila na kolorektalne adenome i kruciferozno povrće (Tijhuis i sar, 2005).

U ovom istraživanju analizirana je kombinacija tri genotipa kao potencijalni faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Pokazano je da osobe sa kombinacijom *GSTM-nultog*, *GSTT1-aktivnog* i *GSTP1-varijantnog* genotipa imaju 2 puta veći rizik za nastanak KRK, što je u skladu sa rezultatima Ates i sar. (2005) kao i Wang i sar. (2011). Pretragom literature, zaključeno je da je ovo prvo istraživanje gde je ispitivana kombinacija četiri genotipa *GSTM1-nulti/GSTT1-nulti/ GSTA1-smanjene aktivnosti/GSTP1-varijantni*.

CEA i CA19-9 i dalje se ne preporučuju kao testovi za otkrivanje kolorektalnog karcinoma, a podaci koji govore u prilog njihovoj upotrebi kao neinvazivnih testova koji mogu dati informacije o progresiji bolesti takođe su u ovom trenutku kontradiktorni (Harrison i sar, 1997). Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bolesnici sa TNM stadijumom bolesti I, imaju statistički značajno niže vrednosti CEA u poređenju sa drugim TNM stadijumima. Ovi rezultati u skladu su sa prethodno publikovanim (Jeon i sar, 2003). Uz to, različita istraživanja ukazuju da serumske vrednosti CEA mogu imati prognostičku vrednost. Naime, više vrednosti serumskog CEA ukazuju na uznapredovalu bolest, što je u saglasnosti sa rezultatima ovog istraživanja (Kirat i sar, 2012). Rezultati ovog istraživanja takođe pokazuju značajno više vrednosti TNM stadijuma IV u poređenju sa stadijumom I, što je takođe u skladu sa prethodno publikovanim istraživanjima (Lin i sar, 2012). Saglasno sa istraživanjem Wang i sar, (2015) rezultati ovog istraživanja pokazali su da su vrednosti CEA i CA 19-9 značajno više u TNM stadijumima III i IV u poređenju sa stadijumom I.

Uloga sistemske inflamacije u procesu karcinogeneze KRK je detaljno ispitivana i opisana u prethodnim istraživanjima (Feng i sar, 2013). Naime ćelije kancera produkuju različite inflamatorne citokine, što dovodi do infiltracije tumora leukocitima. Dodatno, inflamatorni citokini, bili su predmet istraživanja u proliferaciji, invaziji i metastazama ćelija kolorektuma (Mc Donald i sar, 2009). U istraživanjima Itzkowitz i sar. (2004) i Yio i sar. (2016) naglašeno je da hronična inflamacija dovodi do razvoja KRK bez klasične adenom-karcinom sekvence. Ovo dodatno podržava teoriju Mariani i sar. (2014) gde se potencira da zapravo sistemska inflamacija ima izuzetno značajnu ulogu u ranom razvoju karcinoma. Stoga NLR, PLR i MVP kao markeri sistemske inflamacije mogu biti korisni u proceni bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa do sada publikovanim. Naime, rezultati ovog istraživanja ukazuju da bolesnici sa KRK imaju značajno više vrednosti parametara sistemske inflamacije u odnosu na zdrave kontrole, što je takođe u skladu sa prethodno publikovanim podacima Kilincalp i sar (2015). Potom, parametri sistemske inflamacije kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom značajno se

razlikuju u odnosu na iste vrednosti zdravih kontrola, što sugerise na njihovu potencijalnu ulogu u smislu neinvazivnih dijagnostičkih biomarkera. Peng i sar. (2017) nakon opsežnog istraživanja došli su do istog zaključka.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. *Milica Stojkovic Lalosevic, Vesna Coric, Tatjana Pekmezovic, Tatjana Simic, Marija Pljesa Ercegovac, Aleksandra Pavlovic Markovic, Zoran Krivokapic. **Deletion and single nucleotide polymorphisms in common glutathione-S transferases contribute to colorectal cancer development.** Pathol Oncol Res 2019. DOI:10.1007/s12253-019-00589-1*

2. *Milica Stojkovic Lalosevic, Aleksandra Pavlovic Markovic, Sanja Stankovic, Mirjana Stojkovic, Ivan Dimitrijevic, Irena Radoman Vujacic, Darija Lalic, Tamara Milovanovic, Igor Dumic, Zoran Krivokapic. **Combined diagnostic efficacy of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in diagnosis of colorectal cancer.** Disease Markers 2019. DOI: 10.1155/2019/6036979*

3. *Milica Stojkovic Lalosevic, Sanja Stankovic, Mirjana Stojkovic, Velimir Markovic, Ivan Dimitrijevic, Jovan Lalosevic, Jelena Petrovic, Marija Brankovic, Aleksandra Pavlovic Markovic, Zoran Krivokapic. **Can preoperative CEA and CA 19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients?** Hell J Nucl Med. 2017; 20(1):41-45*

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Određivanje polimorfizama gena za glutathion transferazu i biohemijskih markera kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom**“ kandidata dr Milice Stojković Lalošević, predstavlja originalni naučni doprinos jer se po prvi put u našoj populaciji istražuje potencijalni uticaj *GST* genotipova na podložnost za nastanak kolorektalnog karcinoma, kao i povezanosti *GST* genotipova i fenotipskih karakteristika tumora i uloga *GST* genotipova u proceni postoperativnog ishoda ovih bolesnika. Takođe, prikazan je i značaj određivanja biohemijskih markera kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom kako u inicijalnoj dijagnostici, tako i praćenju ovih bolesnika. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu poslužiti boljem razumevanju mehanizama koji se nalaze u osnovi nastanka i progresije kolorektalnog karcinoma i mogu biti od koristi u daljim istraživanjima u ovoj oblasti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Milice Stojković Lalošević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.01.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Tatjana Simić

Prof. dr Goran Barišić

Prof. dr Dragomir Damjanov

Mentor:

Prof. dr Zoran Krivokapić

Mentor:

Prof. dr Aleksandra Pavlović Marković

Mentor:

Prof. dr Marija Plješa Ercegovac
