

Примљено:	Образак Д4	09 08 2021	
рг.јед.	Б р о ј	Прилог	Вредност
	06	7407	

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

## ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Потић Флорановић, Слободан, Милена  
Датум и место рођења 13.09.1981. Ниш

## Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Медицински факултет  
Студијски програм Интегрисане академскестудије медицине  
Звање Доктор медицине  
Година уписа 2000.  
Година завршетка 2007.  
Просечна оцена 9.7

## Мастер студије, магистарске студије

Универзитет  
Факултет  
Студијски програм  
Звање  
Година уписа  
Година завршетка  
Просечна оцена  
Научна област  
Наслов завршног рада

## Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Медицински факултет  
Студијски програм Медицинске науке  
Година уписа 2015  
Остварен број ЕСПБ бодова 141  
Просечна оцена 9.92

## НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Експресија хемокинске осовине CXCL12/CXCR4/CXCR7, маркера хипоксије и ангиогенезе у карциномима бубрежног паренхима.  
Име и презиме ментора, звање Љубинка Јанковић Величковић, редовни професор  
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације 8/19-01-001/21-020. У Нишу, 13. 01.2021.

## ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 116  
Број поглавља 9  
Број слика (шема, графикана) 32  
Број табела 21



Број прилога	1
--------------	---

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА  
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Милена Потиић Флорановић, Ана Ристић Петровић, Филип Величковић, Љубинка Јанковић Величковић. „Expression and prognostic value of CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in clear cell renal cell carcinoma“. Clinical and Experimental Nephrology (2021); Published online 09.06.2021 <a href="https://www.springer.com/journal/10157/">https://www.springer.com/journal/10157/</a> DOI:10.1007/s10157-021-02081-0. <b>IF<sub>2</sub>- 2.801</b></p> <p><i>У раду је имунохистохемијски испитивана експресија хемокина CXCL12 и његових рецептора CXCR4 и CXCR7 у светлоћелијском карциному бубрежног паренхима. Студија је укључила 85 пацијената, а проценат и локализација експресије маркера, израчунати су применом хистоскопа. Анализирана је повезаност хистоскопа са клиничко-патолошким параметрима, као и са преживљавањем пацијената. Нађена је повезаност цитоплазматске експресије CXCR7 и CXCL12 са величином тумора. Морталитет је повезан са цитоплазматским CXCL12 хистоскором. Вредности CXCL12 хистоскопа веће од 73 носе преко 2 пута већи ризик морталитета. Ови резултати сугеришу могућу примену овог хемокина као прогностичког маркера.</i></p>	M22
2	<p>Potić Floranović M, Janković Veličković Lj. Effect of CXCL12 and Its Receptors on Unpredictable Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.11.004 <b>IF<sub>2</sub>- 2.872 2.695</b></p> <p><i>Ревизијски рад који, кроз преглед литературе, проучава структуру и функцију хемокина CXCL12 и његових рецептора CXCR4 и CXCR7. Испитивани су сигнални путеви које они покрећу у ћелијама, као и њихова улога у различитим малигнитетима, са посебним акцентом на карцином бубрежног паренхима (RCC). Активација ове хемокинске осовине игра важну улогу у развоју агресивног фенотипа тумора. Испитивања експресије хемокинске осовине у туморима бубрега нису постигла консензус ни по питању локализације експресије (мембранска или цитоплазматска), ни по питању њиховог прогностичког значаја. Већина студија указује на повезаност експресије CXCR4 са већим градусом тумора, чешићим метастазама и краћим преживљавањем пацијената.</i></p>	M22

Милена Потиић  
 Радисављевић



**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

**ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета. **ДА** **НЕ**

*Кандидат Милена Потиић Флорановић је испунила све предиститне и истинске обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија- програм Медицинске науке. Публиковала је два ауторска рада са резултатима истраживања у оквиру докторске дисертације, од којих један са оригиналним резултатима публикованим у часопису са импакт фактором категорије M22, један ревијски публикован у часопису са импакт фактором категорије M22*

**ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска Дисертација Милене Потиић Флорановић се састоји из следећих поглавља: 1. Увод, 2. Преглед литературе, 3. Хипотеза и циљеви истраживања, 4. Материјали и методе, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључак, 8. Литература и 9. Биографија.

Наслов докторске дисертације је прецизно дефинисан. У уводном делу, приказана су досадашња сазнања о хемокину CXCL12, његовим рецепторима CXCR4 и CXCR7, хипоксија индуцибилном фактору HIF1α и NOTCH1 рецептору и њиховој улози у патогенези и клиничком понашању карцинома бубрежног паренхима (Renal cell carcinoma- RCC).

Хипотеза и циљеви истраживања су усклађени са темом. Постављени су тако да могу да обезбеде одговоре на кључна питања у вези са предметом истраживања и омогуће конкретне закључке. Примењена методологија истраживања је савремена, прецизна и спроведена на адекватном узорку од 98 пацијената са RCC-ом. Имунохистохемијском методом, анализирани су интензитет, локализација и проценат експресије задатих маркера. Такође је испитиван и њихов међусобни однос као и повезаност са клиничко-патолошким параметрима. За анализу примарних података коришћене су широко прихваћене статистичке методе.

Резултати студије приказани су помоћу табела, слика и графикона уз одговарајуће коментаре и објашњења. Резултати су такође представљени систематизовано и прецизно у односу на постављене циљеве истраживања. Микрофотографије патохистолошких препарата и имунохистохемијских бојења добијене су сликањем ткивних узорака на светлосном микроскопу. Наведени резултати указују на потенцијалну примену испитиваних маркера у дијагностици, прогнози и превенцији рецидива карцинома бубрежног паренхима.



Дискусија је заснована на савременим принципима научно-истраживачког рада где кандидат, полазећи од јасних и значајних резултата свог истраживања даје њихово тумачење у поређењу са претходним истраживањима и сазнањима, истичући сличности и дајући могућа објашњења за различите резултате. Закључци који су проистекли из резултата ове студије су јасно дефинисани и дају одговоре на постављене циљеве истраживања.

Литература садржи 180 референци и обухвата најсавременија истраживања из области која је у овом раду проучавана. У прилогу је приказана листа коришћених скраћеница.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви током рада нису промењени и у потпуности су остварени. Неки од најважнијих задатих циљева су:

1. Испитати проценат експресије и ћелијску локализацију *CXCL12* у *RCC*-у (*ccRCC* и *pRCC*), и повезаност са клиничко-патолошким параметрима: полом и старошћу пацијената, хистолошким градусом, Фурмановим нуклеарним градусом и патолошким стадијумом карцинома;
2. Анализирати распрострањеност и ћелијску локализацију рецептора *CXCR4* и *CXCR7* у *ccRCC* и *pRCC* и њихову повезаност са клиничко-патолошким параметрима.
3. Анализирати проценат експресије и ћелијску локализацију транскрипционог фактора *HIF 1 $\alpha$* ;
4. Анализирати експресију трансмембранског протеинског рецептора *Notch 1* у *RCC*-у;
5. Анализирати повезаност испитиваних маркера са познатим макро и микроморфолошким параметрима агресивности тумора (величина, интратуморска васкуларна инвазија, некроза, хеморагија, запаљенски инфилтрат);
6. Анализирати међусобну повезаност експресије рецептора *CXCR4* и *CXCR7* са њиховим лигандом *CXCL12* у *ccRCC* и *pRCC*;
7. Испитати међусобни однос експресије *HIF 1 $\alpha$*  и *Notch 1*, и рецептора *CXCR4* и *CXCR7* у *ccRCC* и *pRCC* ;
8. Утврдити да ли постоји разлика у експресији и локализацији свих испитиваних маркера у светлоћелијском (*ccRCC*) и папиларном (*pRCC*) типу тумора;
9. Утврдити повезаност имунохистохемијске експресије маркера хемокинске осовине *CXCL12/CXCR4/CXCR7*, као и њима придружених молекула *HIF 1 $\alpha$*  и *Notch 1*, са дужином преживљавања пацијената након постављања патохистолошке дијагнозе.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Докторска дисертација докторанда, Милене Потих Флорановић под називом „Експресија хемокинске осовине *CXCL12/CXCR4/CXCR7*, маркера хипоксије и ангиогенезе у карциномима бубрежног паренхима.“, представља оригиналну студију од научног значаја с обзиром да пружа допринос испитивању улоге хемокина *CXCL12*, његових рецептора као и транскрипционог фактора *HIF1 $\alpha$*  и рецептора *Notch1* у патогенези *RCC*-а. Указује на хетерогеност интензитета и локализације експресије ових маркера у карциномима бубрежног паренхима и представља анализу употребом хистоскора.

Практични значај дисертације представља откривена повезаност клиничко-патолошких параметара са испитиваним маркерима. Пораст величине тумора предвиђа већу вредност цитоплазматског *CXCL12* и *CXCR7* хистоскора. Нађена је значајна повезаност између већег цитоплазматског *Notch1* хистоскора и туморске некрозе, као и повезаност већег цитоплазматског *HIF1 $\alpha$*  хистоскора са већим хистолошким градусом тумора. Такође је нађена разлика у експресији маркера између 2 типа *RCC*-а. У поређењу са *ccRCC*, *pRCC* тумори су имали значајно веће вредности мембранског *CXCL12*, као и цитоплазматског *CXCL12*, *CXCR4* и *CXCR7* хистоскора. Папиларни тип је такође независни предиктор већих вредности цитоплазматског *HIF1 $\alpha$*  хистоскора. Код *ccRCC*-а се очекују веће вредности мембранског *Notch1* хистоскора, а овај тип је повезан и са мембранском *CXCR7* и *CXCR4* експресијом.

Значајан допринос представља пронађена повезаност морталитета са експресијом *CXCL12* и *CXCR7*. Краће преживљавање се може предвидети вредностима цитоплазматског *CXCL12* хистоскора преко 73, као и већим вредностима мембранског *CXCR7* хистоскора.



Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Докторска дисертација докторанда Милене Потих Флорановић представља самосталан и оригинални научни рад из области Медицинских наука. Самосталност у изради докторске дисертације односи се на све делове дисертације, почев од прикупљања и коришћења литературе, преко обраде и анализе ткивних узорака до тумачења и публиковања добијених резултата. Изради дисертације претходиле су три публикације чији су резултати знатно олакшали истраживање везано за докторску дисертацију.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација др Милене Потих Флорановић под називом „Експресија хемокинске осовине *CXCL12/CXCR4/CXCR7*, маркера хипоксије и ангиогенезе у карциномима бубрежног паренхима.“ урађена је према савременим принципима научно-истраживачког рада. Циљеви дисертације су јасно и прецизно дефинисани и остварени. Коришћена је савремена литература. Примењена методологија је адекватно и прецизно приказана. Резултати студије су концизно и систематизовано приказани, а закључци у потпуности дају одговоре на постављене циљеве истраживања. Дисертација даје значајан допринос у расветљавању улоге хемокина *CXCL12*, његових рецептора *CXCR4* и *CXCR7* транскрипционог фактора *HIF1 $\alpha$*  и рецептора *Notch1* у настанку и понашању *RCC-a*, једног од најлеталнијих уролошких малигнитета.




КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовању Комисије

06-M-190/15

Датум именовања Комисије

07.07.2021

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Маја Јовичић Милентијевић	председник	
	Патологија (Научна област)	Медицински факултет, Ниш (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Љубинка Јанковић Величковић	ментор, члан	
	Патологија (Научна област)	Медицински факултет, Ниш (Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Сања Радојевић Шкодрић	члан	
	Патологија (Научна област)	Медицински факултет, Београд (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....Ниш, 21.07.2021.....