

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 27. 03. 2023. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Миков Момир	Редовни професор	Фармакологија са токсикологијом, 05.07.1999.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Академик Проф. др Симић Татјана	Редовни професор	Медицинска и клиничка биохемија, 25.11.2009.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Београду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Проф. др Андријевић Љиљана	Редовни професор	Биохемија, 28.12.2017.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Ванеса (Здравица) Секеруш		
2. Датум рођења, општина, држава: 03. 11. 1987. године, Нови Сад, Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Интегрисане академске студије фармације – магистар фармације		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2011. година, Докторске академске студије – Молекулска медицина		
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
<i>In vitro</i> испитивање улоге ензима циклооксигеназе-2 у етиопатогенези и терапији аденокарцинома плућа и аденокарцинома колона		
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:		
Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.		
Докторска дисертација је написана систематично, прегледно, јасним и разумљивим стилем, на		

310 страна. Написана је на српском језику, латиничним писмом. Садржи све неопходне делове научног рада, који су организовани у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Такође, садржи и Прилог – Листа скраћеница. Дисертација је употпуњена са 15 слика, 139 табела и 138 графикана. Литература са 368 референци у складу је са важећим правилима за цитирање литературе. На почетку докторске дисертације дата је Кључна документацијска информација на српском и енглеском језику, а на крају, иза текста дисертације, налази се План третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, и у потпуности је складу са садржајем истраживања.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације прецизно формулисан и адекватно осликава садржај и тематику докторске дисертације.

Увод је написан систематично, са детаљним и садржајним приказом актуелних сазнања о изучаваној проблематици. Увод започиње најновијим епидемиолошким подацима за карцином плућа и карцином колона, са посебним освртом на улогу хроничне инфламације у етиопатогенези карцинома. У уводу је детаљно обрађен значај ензима циклооксигеназе-2 (*COX-2*) и његових продуката (простаноида), као и њихова повезаност са канцерогенезом. Представљени су савремени литературни подаци о биохемијским и молекуларним основама апоптозе, ћелијске пролиферације, ћелијских транспортних механизма, инвазије и метастазирања малигнућ ћелија. Кандидаткиња је објаснила и епигенетске аспекте канцерогенезе и фармаколошки значај епигенетског агенса 5-аза-2'-деоксицитидина (децитабина). Обрађена је и тема оксидативног стреса. На крају увода, веома детаљно и прецизно представљени су целококсиб (селективни инхибитор *COX-2* ензима), силибинин (природни флавонолигнан), жучне киселине и рецептори жучних киселина. Кандидаткиња је посебно истакла значај испитивања ензима *COX-2* у етиопатогенези карцинома и молекуларних механизма дејства целококсиба, као и начина смањења потенцијалних нежељених дејстава, у циљу примене овог мултифункционалног лека у превенцији и терапији малигнућ обољења.

Комисија сматра да увод пружа детаљан, свеобухватан и савремен приказ проблематике којом се бави истраживање у оквиру ове докторске дисертације. Указано је на уочени проблем и на биохемијске, молекуларне и фармаколошке механизме и детаље који још увек нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања. Јасно и концизно су објашњени разлози и потребе научног истраживања.

У поглављу **Циљеви и хипотезе** јасно су дефинисани основни задаци истраживања и омогућено је доношење конкретних закључака. Први циљ истраживања био је усмерен ка *in vitro* утврђивању цитотоксичне активности целококсиба и децитабина на хуманим ћелијским линијама аденокарцинома плућа (*A549*), аденокарцинома колона (*HT-29*) и феталних плућних фибробласта (*MRC-5*), као и ка испитивању утицаја природних супстанци (силибинина и жучних киселина) на цитотоксичност целококсиба, односно децитабина, на наведеним ћелијским линијама, са сврхом одабира адекватних концентрација испитиваних супстанци за даље анализе. Основни циљеви истраживања представљали су анализе експресије гена који су укључени у путеве канцерогенезе у испитиваним ћелијским линијама третираним целококсибом, као и комбинацијом целококсиба и силибинина, односно целококсиба и жучних киселина. Један од циљева био је и да се испита експресија гена који су укључени у епигенетске догађаје у ћелијским линијама *A549*, *HT-29* и *MRC-5* које су третиране децитабином и комбинацијом децитабина и силибинина, односно децитабина и жучних киселина. Поред генетских анализа, циљ рада представљао је и испитивање утицаја силибинина и жучних киселина на интензитет липидне пероксидације и активност антиоксидативних ензима у *A549*, *HT-29* и *MRC-5* ћелијским линијама које су третиране целококсибом. Коначан циљ дисертације наводи изношење закључака о улози ензима циклооксигеназе-2 и епигенетских догађаја у патогенези карцинома плућа и колона, о могућој примени целококсиба и децитабина, као и њихових комбинација са силибинином и жучним киселинама, у терапији малигнућ болести плућа и колона. Хипотезе су јасно и логично формулисане у односу на постављене циљеве истраживања и засноване су на добро аргументованим основама.

Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, а хипотезе истраживања постављене адекватно у односу на циљеве истраживања, те су циљеви и хипотезе у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада и принципима добре лабораторијске праксе. Методологија је јасно и прецизно описана у раду. Експерименти и лабораторијска испитивања у оквиру ове докторске дисертације изведени су у Лабораторији за експерименталну онкологију Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици, у Служби за патолошко-анатомску и молекуларну дијагностику Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици, на Департману за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду, у Центру за судску медицину, токсикологију и молекуларну генетику Клиничког центра Војводине у Новом Саду и на Заводу за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, у периоду од маја 2016. до децембра 2019. године. Сва испитивања су изведена *in vitro* на трима ћелијским линијама (A549, HT-29 и MRC-5). Цитотоксично дејство целекоксиба, децитабина, силибинина, хенодеоксихолне (ХДХ) и урсоеоксихолне киселине (УДХ), примењених појединачно или у комбинацијама, према ћелијским линијама A549, HT-29 и MRC-5, испитано је тестом одбацивања боје и МТТ тестом. Анализа генске експресије урађена је методом квантитативне ланчане реакције полимеразе у стварном времену, уз реверзну транскриптазу (*qRT-PCR*). Анализирана је експресија гена који регулишу процесе инфламације, апоптозе, пролиферације, ћелијског транспорта, инвазије, метастазирања, хомеостазе жучних киселина и антиоксидативне одбране. Такође, испитивана је и експресија гена који су укључени у епигенетске догађаје. Одређен је интензитет липидне пероксидације и активност антиоксидативних ензима биохемијским спектрофотометријским методама.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно, чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримената. Изабране методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених материјала и метода испитивања адекватан, што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима докторске дисертације.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Сви табеларни и графички прикази праћени су јасним текстуалним тумачењима. Резултати су подељени у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије, уз коришћене адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању улоге ензима *COX-2* и епигенетских догађаја у етиопатогенези карцинома плућа и карцинома колоне. Резултати веома прецизно приказују утицај целекоксиба, примењеног појединачно или у комбинацији са силибинином, односно жучним киселинама, на експресију различитих група гена у малигним ћелијским линијама (A549 и HT-29) и нормалној ћелијској линији (MRC-5). Гени од интереса били су гени који су укључени у *COX-2*-посредоване инфламаторне догађаје, апоптозу, пролиферацију, транспорт, инвазију, метастазирање, хомеостазу жучних киселина и антиоксидативну одбрану. Резултати приказују и утицај силибинина и жучних киселина на деметилациону и епигенетску активност децитабина. Такође, резултати приказују утицај силибинина и жучних киселина на механизме оксидативног стреса у ћелијским линијама третираним целекоксибом.

Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом, да су оригинални, свеобухватни и јасни за интерпретацију.

Дискусија је приказана прегледно, детаљно, систематично, по логичном редоследу, тако да представља хармоничну целину. Стил писања је потпуно јасан и прецизан. Резултати истраживања тумачени су критички и јасно, поређењем и дискутовањем са довољним бројем релевантних научних чињеница које ову тезу чине уверљивом. Резултати су разматрани у односу на податке из актуелне и релевантне литературе. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и резултата из литературе. Из дискусије овог истраживања произилазе хипотезе и идеје за нове студије о улогама ензима *COX-2* и епигенетских механизма у канцерогенези, као и о могућности примене селективног *COX-2* инхибитора целекоксиба и

деметилационог агенса децитабина у терапији малигних тумора плућа и колона. Такође, овим истраживањем произилазе идеје о могућој примени силибинина и жучних киселина у котретману са целекоксибом, односно децитабином, са циљем дизајнирања нових фармакотерапијских приступа у савременој онколошкој пракси.

Комисија сматра да је дискусија детаљна, научно утемељена и да указује на завидно познавање проблематике, уз критички осврт на постојећу литературу.

Закључци су јасни и прецизни. Темеље се на резултатима добијеним истраживањем ове докторске дисертације, заснованом на адекватно изабраним и примењеним методама рада.

Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, и да су у складу са постављеним циљевима и примењеном методологијом рада.

Поглавље **Литература** садржи 368 литературних навода, цитираних по Ванкуверским правилима, на прописан начин.

Комисија сматра да је избор референци, наведених у литератури ове дисертације, савремен и актуелан, а такође је у складу са истраживаном проблематиком.

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:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

Stepanov V, Stankov K, Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J Recept Signal Transduct Res.* 2013;33(4):213-23. (M23)

Perin J, Zarić B, Đodić JE, Potić Z, Potić M, Sekeruš V, et al. The cost of hospital treatment of advanced stage lung cancer patients in a developing South East European country. *J Cancer.* 2018;9(17):3038-45. (M22)

Zaric B, Stojisic V, Panjkovic M, Tegeltija D, Stepanov V, Kovacevic T, et al. Clinicopathological features and relation between anaplastic lymphoma kinase (ALK) mutation and histological subtype of lung adenocarcinoma in Eastern European Caucasian population. *J Cancer.* 2016;7(15):2207-12. (M22)

Bursac D, Zarić B, Kovačević T, Stojšić V, Vagionas A, Boukovinas I, Tsakiridis K, Kosmidis C, Sapalidis K, Romanidis K, Courcoutsakis N, Matthaios D, Zarogoulidis P, Sardeli C, Sekeruš V. Personalized Approach to Tissue and Liquid Biopsy after Failure of First-Line EGFR-TKIs: Is There an Issue When Tissue Is Not the Issue? *A Case Series. Case Rep Oncol.* 2021;14(2):716-24. (M51)

Sekeruš V, Pavlović N, Stanimirov B, Kojić V, Barjaktarović Iva, Mikov M, Stankov K. Ekspresija gena koji regulišu proces apoptoze u ćelijama adenokarcinoma pluća tretiranim selektivnim inhibitorom ciklooksigenaze-2. Drugi Kongres kliničkih biohemičara i specijalista laboratorijske medicine Srbije sa međunarodnim učešćem. Beograd, 30. novembar-2. decembar 2022. Knjiga sažetaka, strana 63. (M64)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Након спроведених испитивања и анализе добијених резултата, могу се донети следећи закључци:

Целекоксиб испољава концентрацијски-зависну инхибицију вијабилности и пролиферације малигних и нормалних ћелија, што указује на значај *COX-2* изоензима у преживљавању и пролиферацији ћелија. У складу са добијеним IC_{50} вредностима, закључује се да су малигне ћелије осетљивије на селективну *COX-2* инхибицију, у односу на нормалне ћелије, што упућује на важну улогу *COX-2* изоензима, есенцијалне компоненте процеса хроничне инфламације, у етиопатогенези аденокарцинома плућа и аденокарцинома колона.

Силибинин и жучне киселине испољавају концентрацијски-зависан пораст цитотоксичне активности на малигним и нормалним ћелијама. ХДХ показује израженију цитотоксичност, у поређењу са УДХ, и та чињеница указује да је хидрофобност главна детерминанта која одређује цитотоксичну активност жучних киселина у малигним и нормалним ћелијама.

У *A549* и *HT-29* ћелијама целекоксиб смањује експресију гена који су укључени у синтезу *COX-2* и простагландина Е2 (*PTGS2* и *PTGES*), а повећава експресију гена задуженог за катаболизам простагландина Е2 (*HPGD*), показујући значајно дејство на инхибицију *COX-2*-зависних инфламаторних догађаја у ћелијама аденокарцинома плућа и колона. Силибинин показује синергистичко антиинфламаторно дејство са целекоксибом у погледу повећања експресије *HPGD* гена у *A549* и *HT-29*, и смањења експресије *PTGS2* гена у *HT-29* ћелијама. УДХ испољава потпуно антиинфламаторно дејство, синергистичко са целекоксибом у *A549* ћелијама, док се у *HT-29* ћелијама тај синергизам уочава у погледу смањења експресије *PTGS2* гена и повећања експресије *HPGD* гена.

У *A549* и *HT-29* ћелијама целекоксиб смањује количине мРНК за *NFκB*, што упућује на закључак да је *NFκB* значајан транскрипциони фактор који регулише *COX-2* експресију у ћелијама аденокарцинома плућа и колона. У обе малигне ћелијске линије силибинин испољава синергистичко дејство у смањењу количине овог проинфламаторног фактора транскрипције, док су испитиване жучне киселине то синергистичко дејство испољиле само у *HT-29* ћелијама.

Ензим *COX-2* може имати улогу у смањењу експресије *TP53* и *PTEN* тумор-супресора. У *A549* ћелијама целекоксиб повећава експресију *TP53*, а у *A549* и *HT-29* ћелијама повећава *PTEN* експресију. У обе малигне ћелијске линије додаток силибинина и УДХ целекоксибу повећава количине *TP53* и *PTEN* гена. У *A549* ћелијама и ХДХ делује синергистички са целекоксибом на ниво ових тумор-супресора.

Ензим *COX-2* утиче на процес апоптозе у малигним ћелијама. Целекоксиб повећава количине мРНК за проапоптотски *BAX* ген, а смањује количине мРНК за антиапоптотски *BCL2* ген у *A549* и *HT-29* ћелијама. Силибинин и жучне киселине различито делују на гене укључене у процес апоптозе, али додаток силибинина и жучних киселина целекоксибу неминовно усмерава малигне ћелије ка апоптози.

У *A549* ћелијама целекоксиб смањује експресију *ABCC1* гена, који кодира синтезу транспортног протеина *MRP1*, што упућује на то да ензим *COX-2* има улогу у повећању експресије овог транспортера у ћелијама аденокарцинома плућа, чиме може да доприноси хеморезистенцији. Синергистичко дејство са целекоксибом у *A549* показује УДХ. Целекоксиб не смањује *ABCC1* експресију у *HT-29* ћелијама, али додаток силибинина и жучних киселина доводи до смањења *ABCC1* експресије, што указује на другачију повезаност *COX-2* и *MRP1* у ћелијама аденокарцинома колона.

COX-2 учествује у регулацији експресије гена који имају улогу у инвазији и метастазирању малигних ћелија. Целекоксиб повећава количине мРНК за *CDH1*, који кодира синтезу Е-кадхерина, а смањује количине мРНК за *MMP2* и *MMP9* у *A549* и *HT-29* ћелијама. Силибинин и УДХ показују повољна дејства на смањење инвазивности и метастатског потенцијала малигних ћелија с обзиром на синергистички утицај са целекоксибом у погледу модулације експресије наведених гена.

COX-2 може бити у вези са регулацијом рецептора и хомеостазе жучних киселина на ткивно-специфичан начин. Целекоксиб незнатно повећава експресије *FXR* и *SHP* у *A549* ћелијама, док исте благо смањује у *HT-29* ћелијама. ХДХ је потентан индуктор *FXR* и *SHP* генске експресије.

COX-2-зависни сигнални путеви могу да имају улогу у модификацији редокс догађаја у малигним

и нормалним ћелијама, што је доказано у овој студији кроз дејства целекоксиба на интензитет липидне пероксидације и активности антиоксидативних ензима. Силибинин и жучне киселине модулирају антиоксидативна дејства целекоксиба на начин који зависи од врсте ензима и типа ћелије.

5-аза-2'-деоксицитидин (децитабин) изазива концентрацијски-зависан пораст цитотоксичне активности, као и смањење количине мРНК за сва три ензима *DNMT* (*DNMT1*, *DNMT3A* и *DNMT3B*) у *A549* и *HT-29* ћелијама, што говори о важности епигенетских догађаја у малигним ћелијама.

У *A549* ћелијама децитабин је смањио количину мРНК за транскрипциони репресор *ZEB1*, а повећао је количине мРНК за тумор-супресор гене *CDH1* и *HPGD*, што указује да *DNMT* могу да активирају *ZEB1*, који има способност везивања за промотерске регионе тумор-супресор гена, смањујући њихову транскрипцију. Из наведених резултата, може се закључити да је смањење генске експресије за све три *DNMT* и *ZEB1* у ћелијама аденокарцинома плућа значајан механизам којим се децитабином, као деметилационим агенсом, реактивира транскрипција епигенетски „утишаних” тумор-супресор гена који кодирају синтезу Е-кадхерина и 15-ПГДХ. У *HT-29* ћелијама децитабин није смањио количину мРНК за *ZEB1* и није повећао количине мРНК за *HPGD*, али је повећао ниво мРНК за *CDH1* ген. Овим резултатима може се изнети закључак да су у ћелијама аденокарцинома плућа и колона присутни различити механизми епигенетске регулације тумор-супресора, а запажа се и важност даљих испитивања других механизма у реактивацији епигенетски „утишаних” тумор-супресор гена.

У обе малигне ћелијске линије силибинин је допринео смањењу експресије *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B* и *ZEB1* гена и повећању *CDH1* и *HPGD* експресије. Дакле, овај флавонолигнан поседује изражену способност модификације епигенетских аспеката канцерогенезе.

Ако се упореде дејства жучних киселина, дефинитивно УДХ има предност у утицају на епигенетске догађаје у малигним ћелијама. УДХ је у *A549* ћелијама испољила комплетно адитивно дејство са децитабином, док је у *HT-29* тај ефекат примећен у погледу смањења експресије мРНК за све три *DNMT*.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња Ванеса Секеруш је показала систематичан и детаљан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. У односу на постављене циљеве, резултати истраживања су приказани систематично, прегледно, прецизно, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Табеле и графикони доприносе прегледности и јасноћи резултата. За обраду и анализу података добијених у истраживању коришћени су адекватни статистички тестови. Добијени резултати су јасно тумачени, анализирани и дискутовани на основу најновијих доступних научних сазнања. Резултати и тумачења су логички повезани са литературним наводима. Тестирањем на плагијаризам помоћу сервиса iThenticate утврђен је проценат преклапања од 13%.

Комисија сматра да су добијени резултати овог истраживања оригинални, репрезентативни и прецизно приказани. Комисија сматра да је докторска дисертација Ванесе Секеруш оригинално дело и даје позитивну оцену за начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

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

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Рад је написан разумљиво и концизно, и резултат је самосталног истраживања кандидата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација даје оригиналан допринос науци превасходно са аспекта добијених резултата у изучавању биохемијских и молекуларних механизма који учествују у канцерогенези тумора плућа и колона, што је посебно важно имајући у виду епидемиолошке податке који указују да ови карциноми припадају групи најчешће дијагностикованих малигних тумора, са високом стопом морталитета. Према расположивим подацима, ово истраживање је јединствено и оригинално у свеобухватном приступу компаративног испитивања повезаности изоензима циклооксигеназе-2 (*COX-2*) и различитих група гена у аденокарциному плућа и аденокарциному колона, као и у компаративном испитивању механизма епигенетских догађаја у аденокарциному плућа и аденокарциному колона. Ово истраживање је јединствено и по компаративном изучавању дејстава природних супстанци (силибиниона и жучних киселина) на анти туморско дејство селективног *COX-2* инхибитора целококсиба и деметилационог епигенетског агенса децитабина.

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације приказују улоге ензима *COX-2*, важне компоненте инфламаторне реакције, у ћелијама аденокарцинома плућа и колона, као и могућност модификације експресије гена који имају улогу у процесима инфламације, пролиферације, апоптозе, ћелијског транспорта, инвазије, метастазирања и антиоксидативне заштите применом антиинфламаторног агенса, селективног *COX-2* инхибитора, целококсиба. Такође, потврђена су синергистичка антинеопластична дејства силибиниона и жучних киселина са селективним *COX-2* инхибитором, што отвара могућности примене нових комбинованих фармаколошких стратегија у терапији аденокарцинома плућа и колона.

Резултати добијени у овој докторској дисертацији дају оригиналан допринос у науци јер отварају нове терапијске могућности и у пољу епигенетике, тачније у примени нижих доза деметилационих агенаса у комбинацији са силибинином и жучним киселинама. Примена нижих доза целококсиба и децитабина у комбинацији са силибинином и жучним киселинама обећава и мању токсичност према нормалним ћелијама.

Резултати ове докторске дисертације дају оригиналан научни допринос и са аспекта пружања основе за даља испитивања улоге изоензима *COX-2* и епигенетских догађаја у аденокарциному плућа и аденокарциному колона, са циљем увођења нових *COX-2*-зависних терапијских стратегија и епигенетских агенаса у клиничко-онколошку праксу, али и у хемопревенцију код високоризичне популације.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Увидом у докторску дисертацију, Комисија није уочила формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања и вредност докторске дисертације.

X ПРЕДЛОГ:

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Ванесе Секеруш, под насловом „*In vitro* испитивање улоге ензима циклооксигеназе-2 у етиопатогенези и терапији аденокарцинома плућа и аденокарцинома колона” и предлаже да се докторска дисертација и Извештај о оцени докторске дисертације прихвате, а кандидаткињи одобри одбрана рада.

На основу наведеног, комисија предлаже:

а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;

б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);

в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум:

Нови Сад, 24. 04. 2023.

Проф. др Момир Миков, председник комисије

Академик Проф. др Татјана Симић, члан комисије

Проф. др Љиљана Андријевић, члан комисије

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.