

## НАСТАВНОНАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставнонаучног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 09.10.2015. године, одређени смо у Комисију за преглед и оцену докторске дисертације **Нађе С. Николић**, под насловом „Генетичка и епигенетичка студија плеоморфних аденома пљувачних жлезда човека: мутациони статус *HER-2*, *c-myc*, *H-ras* и *TP53* гена и метилациони статус *p14* и *p16* гена“.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији:

Експериментални део дисертације је урађен у Лабораторији за хуману генетику Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, у оквиру пројекта „Генетичка контрола и молекуларни механизми у малигним, инфламаторним и развојним патологијама орофацијалне регије“: финансираним од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја (евиденциони број 175075). Докторска дисертација је написана на 118 страна. Састоји се из следећих поглавља: Увод, Циљеви, Пацијенти, материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература, Апстраката на српском и енглеском језику. Дисертација садржи 43 слике, 23 табеле, а поглавље Литература има 142 наслова, који се адекватно наводе у тексту.

#### Анализа докторске дисертације:

Кандидат у Уводу детаљно и систематично објашњава хистолошке, клиничке, епидемиолошке и друге карактеристике плеоморфних аденома (РА). Такође истиче важност молекуларно-генетичких испитивања РА као најчешћих бенигнух тумора пљувачних жлезда који показују склоност ка малигнуј трансформацији у „карцином у плеоморфном аденому“ (СХРА), а који су до сада били преваходно предмет цитогенетичких анализа. Заиста, плеоморфне аденоме карактерише присуство неколико врло специфичних хромозомских транслокација, међутим, и поред неоспорног значаја које имају ове транслокације у патогенези РА и СХРА, оне не могу да објасне све случајеве РА нити СХРА.

Циљ ове докторске дисертације био је да унапреди знање о биологији бенигнух и малигнух тумора пљувачних жлезда кроз анализе мутационих и епимутационих промена у неколико кључних канцерских гена и утврди повезаност тих молекуларних промена са настанком и прогресијом тумора. Испитивано је присуство амплификације („real-time PCR“ методом), односно тачкастих мутација (секвенцирањем) као активирајућих догађаја у протоонкогенима митогене сигнализационе каскаде *HER-2/H-ras/c-myc*, као и у туморсупресорском гену (ТСГ) *TP53*. Такође је испитивано присуство хиперметилације промотора (методом метил специфичног PCR ) два ТСГ гена на *CDKN2A* локусу (*p16<sup>INK4a</sup>* и *p14<sup>ARF</sup>*) чија је активност тесно повезана са активношћу *TP53* и *Rb* гена.

Кандидат је утврдио да је амплификација *HER-2* онкогена присутна код 18% пацијената са РА и код 42% пацијената са СХРА, док је амплификација *c-myc* присутна код свега 8% пацијената са РА и код 33% пацијената са СХРА. Присуство мутације у *H-ras* гену утврђено је у 15% РА и у 33% СХРА. Збирно, 38% пацијената са РА имало је мутацију у једном, два или сва три испитивана гена *HER/Ras/myc* сигнализационог пута,

указујући на његов значај у патогенези РА. У кодирајућим егзонима *TP53* гена мутацију је имало 25% пацијената са РА, и чак 75% пацијената са СХРА. Метилација промотора *p16* гена утврђена је у 67% аденома и 67% карцинома, а *p14* гена у 70% аденома и 83% карцинома чиме је показан изузетан значај метилације као механизма утишавања ТСГ у овом типу тумора. Није уочено постојање асоцијације између мутација или епигенетичких промена са полом, старошћу, конзумирањем алкохола или дувана, као ни са клиничким/патохистолошким параметрима РА. Логистичком регресионом анализом показано је да присуство *c-myc* генске амплификације 5,5 пута повећава вероватноћу за малигну трансформацију, док присуство *TP53* мутације чак 9 пута повећава вероватноћу за малигну трансформацију РА у СХРА. Резултати су илустровани са 22 графикана и пет табела.

Упоређујући своје резултате са резултатима других истраживача који су били доступни, кандидат у Дискусији излаже сазнања и чињенице које доприносе укупном разумевању постављеног проблема.

Закључци истраживања су јасно формулисани и пружају одговоре на постављене циљеве.

## **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

### **Б1. Радови у часописима међународног значаја**

1. Nikolić N, Aničić B, Tepavčević Z, Jezdić Z, Čarkić J, Toljić B, Dedović-Tanić N, Konstantinović V, Vukadinović M, Milašin J. Somatic Mutation And Polymorphism Analysis In Pleomorphic Adenomas Of The Salivary Glands. J Med Biochem 2013; 32 (4) 354–360. (M23)
2. Nikolic N, Anicic B, Carkic J, Simonovic J, Toljic B, Tanic N, Tepavcevic Z, Vukadinovic M, Konstantinovic VS, Milasin J. High frequency of p16 and p14 promoter hypermethylation and marked telomere instability in salivary gland tumors. Arch Oral Biol. 2015 Aug 22;60(11):1662-1666. (M21)

### **Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја**

1. N. Nikolic, B. Anicic, J. Carkic, B. Toljic, B. Popovic, J. Milasin; Analysis of c-erbB-2 and c-myc oncogene amplification in salivary gland tumours, European Human Genetics Conference, June 8-11. 2013, Paris, France
2. N. Nikolic, D. Loncaric, B. Anicic, M. Vukadinovic, J. Milasin: Methylation of p16 promoter and its role in the pathogenesis of pleomorphic adenoma, 19th Congress of the Balkan Stomatological Society – BaSS, April 24-27, 2014, Belgrade, Serbia
3. N. Nikolić, B. Toljić, J. Čarkić, J. Simonović, N. Dedović-Tanić, B. Aničić, M. Vukadinović, J. Milašin: Ras-TP53 pathway in pleomorphic salivary gland adenomas, V Congress of the Serbian Genetic Society, 28.09.- 02.10.2014. Belgrade, Serbia

## Мишљење и предлог Комисије:

На основу изложене анализе докторске дисертације под насловом „Генетичка и епигенетичка студија плеоморфних аденома пљувачних жлезда човека: мутациони статус *HER-2*, *c-myc*, *H-ras* и *TP53* гена и метилациони статус *p14* и *p16* гена“, Комисија закључује да су задаци постављени у циљу овог истраживања успешно остварени, методе савремене и добро примењене. Постигнути резултати су оригинални и представљају значајан допринос расветљавању механизма настанка бенигнух и малигнух тумора пљувачних жлезда. Добијени резултати такође указују на потенцијалне молекуларне маркере повећаног ризика за малигну трансформацију бенигнух тумора у малигни. Проналажење предиктора малигне трансформације даје овој дисертацији изузетан значај, како са аспекта базичне науке, тако и клиничке праксе. На основу свега изнетог, предлажемо Наставнонаучном већу Биолошког факултета да прихвати овај извештај и кандидату Нађи Николић одобри јавну одбрану докторске дисертације.

**КОМИСИЈА:**

У Београду, 09.12.2015. године.

---

др Марина Стаменковић-Радак, редовни професор  
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

---

др Јелена Милашин, редовни професор  
Универзитет у Београду - Стоматолошки факултет

---

др Наста Танић, виши научни сарадник  
Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“