

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију: 26.06.2018. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. председник: <b>Проф. др Јован Поповић</b>, редовни професор, уже научна област : Фармакологија и токсикологија, изабран у звање 05.07.1999. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду;</p> <p>2. члан: <b>Доц. др Мирјана Милошевић Тошић</b>, уже научна област Биохемија, изабрана у звање 20.10.2016. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду;</p> <p>3. члан: научни сарадник <b>Др Вишња Богдановић</b>, уже научна област Биохемија, изабрана у звање: 27.06.2018. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду.</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Весна, Драгица, Зељковић</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: <b>03.11.1981. Зрењанин, Република Србија</b></p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив <b>Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, интегрисане студије фармације, дипломирани фармацеут</b></p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија <b>2012., Докторске академске студије Клиничке медицине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</b></p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p><b>Дејство метформина и нитроглицерина са 2-деокси-Д-глукозом и кофеином на одабраним ћелијским културама</b> наслов на енглеском језику: <b>The action of metformin and nitroglycerin with 2-deoxy-D-glucose and coffein on selected cellular cultures</b></p>

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација кандидата **Весне Зељковић**, дипломираног фармацеута под насловом „**Дејство метформина и нитроглицерина са 2-деокси-D-глюкозом и кофеином на одабраним ћелијским културама**” садржи 125 нумерисаних страница, са 22 графичке илустрације у виду фотографија и скица, 97 графикона 4 табеле са нумеричким подацима и 204 литературних наслова.

Испред основног дела текста, у раду су дати: наслов, кључна документацијска информација, садржај и предговор.

Истраживања реализована у оквиру докторске дисертације су приказана кроз седам поглавља. У наставку се даје садржај рада са знаком броја страна сваког поглавља.

- Увод (20 *стр.*)
- Циљеви и хипотезе истраживања (1 *стр.*)
- Материјал и методе (5 *стр.*)
- Резултати (49 *стр.*)
- Дискусија (18 *стр.*)
- Зекључак (1 *стр.*)
- Литература (14 *стр.*)

**Докторска дисертација је у целини написана у складу са пропозицијама писања и објављивања ове врсте научног рада.**

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

##### Наслов

Наслов дисертације је јасно формулисан, разумљив је и у потпуности указује на садржај истраживања.

**Комисија је позитивно оценила наслов дисертације.**

##### Увод

Увод је написан систематично и јасно указује на значај проблематике којом се дисертација бави. У уводу дисертације јасно су и систематски описани предмет и значај истраживања ове дисертације. Објашњен је значај утврђивања антитуморског дејства добро познатих лекова регистрованих за друге индикације, односно значај испитивања плејотропног дејства.

У почетном делу увода указано је на значај разумевања проблема карцинома, изнета је дефиниција карцинома као и критеријум за разликовање малигне од бенигне неоплазме. Детаљно је описан процес метастазирања као и критеријум за дефинисање метастаза. Такође објашњен је процес канцерогенезе као и молекуларна основа развоја карцинома.

У даљем тексту увода детаљно је објашњен механизам деловања гена који су задужени за интензиван раст и развој карцинома. Након тога се детаљно износе епидемиолошки подаци како у свету тако и у земљи као и очекиване пројекције за најфреквентнији карцином у Војводини. Даље су детаљно обрађени литературни подаци који се тичу завршених испитивања на ћелијским културама и истиче се значај испитивања *in vitro* метформина, нитроглицерина, 2-деокси-D-глюкозе и кофеина. Представљене су основне особине ових лекова, основне индикације и болести за чију терапију су већ регистровани и механизми њиховог деловања. Даље су резултати најновијих *in vitro* испитивања антиканцерског деловања изабраних регистрованих лекова за не туморске индикације детаљно описани. Посебна пажња је посвећена литературним наводима о потенцијалном механизму антитуморског деловања метформина, нитроглицерина, 2-деокси-D-глюкозе и кофеина, у којим је описано да се њихово антитуморско дејство заснива барем на једном од механизма: инхибицији аутофагије, активацији *STK11/mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)*, активацији *AMPK* посредована јетреном киназом *B1*, стимулацији *p53*, смањењу експресије *Mcl-1*, супримирању *Bcl-2*, инхибицији апоптозе као и ангиогенеза. Истакнут је значај производње фармаколошки активних супстанци која ће циљано потенцирати дејство тумор-супресора као што је *p53* или *Bcl-1*; или пак модификовати

дејство онкогена као што су *Akt* и *Bcl*. Истакнуто је да добијања ефикасног и јефтиног антиканцерског лека, представља императив у биомедицинским истраживањима, као и директни допринос добробити пацијената на дужину и квалитет њиховог живота и рада, као и за економски интерес друштва у целини.

**Комисија је позитивно оценила увод дисертације.**

#### **Циљеви и хипотезе истраживања**

Дисертација садржи јасно дефинисане циљеве.

**Циљеви** истраживања су јасно дефинисани и постављени су тако да могу да обезбеде одговоре на кључна питања везана за предмет истраживања и омогуће конкретне закључке. У складу са поставком експерименталног дела истраживања, који је подразумевао израду економичније и краће антитуморске терапије основни циљ истраживања је био да се експерименталним путем утврди ефикасност антитуморског деловања метформина, нитроглицерина, 2-деокси-*D*-глукозе и кофеина, како при самосталној примени тако и након комбиноване примене, на ћелијским културама аденокарцинома плућа (A549), аденокарцинома цервикса (*HeLa*) и колоректалног карцинома (HT 29).

**Хипотезе** су адекватно и јасно формулисани у односу на циљеве истраживања. Претпоставке су биле да метформин, нитроглицерин, 2-деокси-*D*-глукоза и кофеин примењени самостално или у комбинацији на ћелијским културама аденокарцинома плућа (A549), аденокарцинома цервикса (*HeLa*) и колоректалног карцинома (HT 29) имају статистички значајно антитуморско дејство.

**Циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани, а хипотезе су постављене адекватно у односу на циљеве истраживања.**

**Материјал и методе** докторске дисертације одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада. Садрже детаљан опис како је спроведено истраживање приказани су експериментални модел и план истраживања, коришћене ћелијске културе, коришћене хемијске супстанце, супстанце коришћене за припрему узорака и супстанце за имунохистохемијско бојење. Спроведена студија била је експериментално-проспективног карактера. Експериментални део истраживања спроведен је у Служби за патолошко–анатомску и лабораторијску дијагностику Института за онкологију Војводине, Сремска Каменица, као и у Научном институту за ветеринарство Нови Сад, на Одељењу за репродукцију. У обради добијених података адекватно су описане коришћене статистичке методе као и начин приказа добијених резултата. Методолошки приступ обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације. Опис материјала и метода чини ово истраживање у потпуности репродуцибилно.

**Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан, као и избор статистичких метода обраде података што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима истраживања.**

**Резултати** истраживања су приказани прегледно, у складу са постављеним циљевима, у форми табела и графикона које су праћене јасним текстуалним тумачењем. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење адекватних статистичких метода и због разумљивости су подељени у више целина. Добijени резултати експерименталног дела истраживања су научно значајни јер показују да би се метформин и кофеин могли након опсежних истраживања ефикасно користити у терапији карцинома плућа. Доказано антитуморско дејство 2-деокси-*D*-глукоза, метформина и кофеина на аденокарцинома плућа (A549), колоректалног карцинома (HT29) и аденокарцинома цервикса (*HeLa*) представља велики научни интерес због дугогодишње широке и сигурне примене ових лекова за друге регистроване индикације, нешкодљивости и економичније цене.

**Комисија сматра да су резултати истраживања свеобухватни, потпуно разумљиви и да су приказани систематично и прегледно.**

### **Дискусија**

У поглављу дискусија добијени резултати су продискутовани на јасан и логичан начин. Дискусија је написана прегледно и детаљно. Стил писања је у духу српског језика, разумљив и јасан. Тумачење добијених резултата и компарација са постојећим литературним подацима је вршена систематично, јасно, уз адекватну анализу. Цитирани научни радови су актуелни, изабрани критички и у потпуности омогућавају објашњење добијених резултата и доношење адекватних закључака. Показано је завидно познавање постојеће литературе у области истраживања. У дискусији нису утврђене нелогичности, али су отворена питања која омогућавају даље истраживање у овој области.

**Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, научно утемељена и уверљива, а начин на који је написана указује на добро познавање проучаване проблематике.**

### **Закључци**

Закључци произилазе из резултата истраживања и одговарају постављеним циљевима истраживања. Постављене хипотезе, произашле из адекватно постављених циљева и примене исправног метода истраживања и обраде података. Закључци су јасно формулисани, приказани су прегледно и темеље се на резултатима из истраживања.

**Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата испитивања, да су адекватно приказани и да произилазе из добро постављених циљева и адекватно спроведеног метода рада.**

### **Литература**

Литература садржи 204 литературних навода цитираних по Ванкуверским правилима на прописан начин. Избор референци је актуелан и релевантан и повезан је са предметом истраживања ове докторске дисертације. Наведене су најзначајније референце из области која је истраживана, укључујући и најновија истраживања.

**Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и адекватно цитирани.**

**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**

1. Vukmirovic M, Herazo-Maya JD, Blackmon J, Skodric-Trifunovic V, Jovanovic D, Pavlovic S, Stojacic J, **Zeljko V**, Yan X, Homer R, Stefanovic B, Kaminski N. Identification and validation of differentially expressed transcripts by RNA-sequencing of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med. 2017;17(1):15-27. (M22 za 2017)
2. Vukmirovic M, Herazo-Maya J, Blackmon J, Skodric-Trifunovic V, Jovanovic D, **Zeljko V**, et al. Identification and validation of differentially expressed transcripts by RNA-Sequencing of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; 2014 Oct 20-24; Mont Tremblant, Quebec, Canada; 2014. (M34)
3. Vukmirovic M, Blackmon J, Skodric-Trifunovic V, Jovanovic D, **Zeljko V**, Pavlovic S, et al. Identification of differentially expressed genes by next generation sequencing of RNA of

formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: International Conference American Thoracic Society; 2014 May 16-21; San Diego, California; 2014. (M34)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу добијених резултата истраживања донети су следећи закључци:

- Метформин испољава антитуморско дејство на ћелијским културама аденокарцинома плућа (A549), колоректалног карцинома (HT29) и аденокарцинома цервикса (HeLa).
- 2-деокси-D-глюкоза и кофеин индивидуално показују антитуморско дејство на ћелијским културама карцинома цервикса, колона и аденокарцинома плућа.
- Кофеин потенцира антитуморско дејство метформина и нитроглицерина.
- Комбинована примена метформина и кофеина има снажан цитотоксични ефекат на ћелијској култури аденокарцинома плућа, и пролиферативни ефекат на здравим фибробластима плућа. Након опсежних истраживања постоји могућност коришћења комбинације кофеина и метформина за карцином плућа.

**Закључци докторске дисертације су правилно изведени из добијених резултата и потпуно одговарају циљевима истраживања, а подударају се са хипотезама постављеним у истраживању. Закључци истраживања су примењиви како у научном тако и у стручном погледу.**

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Кандидат Весна Зељковић, дипломирани фармацеут, успешно је у потпуности обавила истраживања која су била предвиђена планом у пријави докторске дисертације. Резултати у овој докторској дисертацији приказани су на адекватан, разумљив и прегледан начин. Сви добијени резултати детаљно су анализирани, статистички обрађени, табеларно и графички приказани. На основу њих изведени су закључци који дају одговоре на постављене циљеве овог истраживања. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и повезани са литературним наводима.

**Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.**

## **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме. Дисертација садржи све битне елементе потребне за овакву врсту научног рада. Добијени резултати истраживања представљају оригинални допринос науци,

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

**Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме.**

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

**Дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се рад могао поновити.**

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и закључцима представља оригиналан научни допринос у области медицинске онкологије. Велик је клинички и економски значај добијање ефикасног али јефтиног антитуморског лека а поготово због разлога повећане учесталости карцинома плућа, карцинома дебелог црева као и карцинома грлића материце у последњој деценији. У прилог научној оправданости иде чињеница да у литератури још увек није објављена комбинована употреба метформина и нитроглицерина са кофеином и 2-деокси-*D*-глукозом на ћелијским културама *In vitro*. Велики допринос науци је и чињеница да истовременом применом метформина и кофеина на ћелијској култури аденокарцинома плућа (A549) је добијен снажан цитотоксичан ефекат, док се применом истим дозама метформина и кофеина на здравим фибробластима плућа евидентирао пролиферативан ефекат. Добијени резултати и њихова детаљна и опсежна дискусија пружају значајан допринос развоју ефикасније и краће антитуморске терапије, уз смањење нежељених дејстава и цене лечења.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

**Комисија није уочила формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.**

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

На основу вредновања докторске дисертације у целини, као и њених појединих делова, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду да се докторска дисертација кандидата **Весне Зељковић** под називом „**Дејство метформина и нитроглицерина са 2-деокси-*D*-глукозом и кофеином на одабраним ћелијским културама**“ прихвати и кандидату омогући спровођење поступка јавне одбране.

датум: 26.06.2019.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Јован Поповић, редовни професор  
- председник комисије-

Доц. др Мирјана Милошевић Тошић доцент  
-члан комисије-

др Вишња Богдановић, научни сарадник  
- 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.

**ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА**

**(два извештаја са оригиналним потписима)**

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ**

**У PDF формату на ЦД-у**

**НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату**