

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 10.05.2019. године, прихваћен је извештај ментора др Данијеле Дракулић и академика Милене Стевановић о урађеној докторској дисертацији **Јелене Д. Марјановић**, истраживача сарадника Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, под насловом „Анализа улоге гена *SOX1* и *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома“, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Данијела Дракулић, научни сарадник Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, академик Милена Стевановић, научни саветник Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство; редовни професор Универзитета у Београду - Биолошког факултета и др Горан Брајушковић, редовни професор Универзитета у Београду - Биолошког факултета.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Јелене Марјановић под насловом „Анализа улоге гена *SOX1* и *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома“ урађена је у Лабораторији за хуману молекуларну генетику Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство и једним делом у Cellular Oncology group, Biodonostia Health Research Institute, Шпанија.

Докторска дисертација је написана на 183 стране, садржи 46 слика (13 у поглављу Увод, 33 у поглављу Резултати), 6 табела (2 у поглављу Увод, 4 у поглављу Материјал и методе) и 414 цитираних извора литературе. Уводних страна (Насловна страна на српском и енглеском језику, страна са информацијама о менторима и члановима комисије, Захвалница, Сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај) има 15 и те стране нису нумерисане. Пагинирани текст дисертације садржи 7 поглавља: Увод (45 страна), Циљеви рада (2 стране), Материјал и методе (23 стране), Резултати (55 страна), Дискусија (17 страна), Закључци (2 стране) и Референце (34 стране). Након навођења референци приказана је Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу (5 страна).

#### Анализа докторске дисертације:

Докторска дисертација Јелене Д. Марјановић је оригинално истраживање у оквиру кога је анализирана улога гена *SOX1* и *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома и проучаван ефекат *all-trans* ретиноичне киселине на особине ћелија глиобластома.

У поглављу **УВОД** кандидаткиња је свеобухватно приказала досадашња сазнања из литературе која су битна за сагледавање теоретске основе и проблематике докторске дисертације. Ово поглавље је организовала у четири потпоглавља. У првом потпоглављу објаснила је бенигне и малигне туморе, процес карциногенезе, описала је основне карактеристике малигну хелија и представила је класификацију тумора на основу типа хелија из којих настају, као и актуелну класификацију тумора централног нервног система. У оквиру другог потпоглавља описала је глиома туморе, процес глиомагенезе, глиобластом, представила је основна обележја и актуелну класификацију глиобластома. Поред тога у оквиру овог потпоглавља описала је канонски WNT сигнални пут, *Hedgehog* сигнални пут и аутофагију, као и досадашња литературна сазнања о активности ових сигналних путева и аутофагије код глиома тумора. Такође, представила је хијерархијску организацију хелија глиобластома и матичне хелије глиобластома. У оквиру трећег потпоглавља описала је фамилију гена *SOX/Sox*, досадашња сазнања о функцији ових гена у ембриогенези, адултном периоду живота и процесу карциногенезе. Такође, дала је детаљан преглед до сада познатих функција чланова фамилије ових гена у глиома туморима. Поред тога, представила је досадашња сазнања о експресији и функцији гена *SOX1* и *SOX3*. У четвртном потпоглављу кандидаткиња је описала диференцијациону терапију са посебним освртом на преглед досадашњих литературних сазнања о утицају *all-trans* ретиноичне киселине (РК), агенса који се веома често користи у диференцијационој терапији, на одређене особине хелија глиобластома. У оквиру овог потпоглавља указала је на опречност литературних података о ефекту РК на малигне карактеристике хелија глиобластома.

У поглављу **ЦИЉЕВИ** кандидаткиња је јасно дефинисала циљеве истраживања докторске дисертације. Имајући у виду да је глиобластом најчешћи малигни тумор мозга код одраслих, да је просечно преживљавање оболелих око 15 месеци и да молекуларне карактеристике глиобластома значајно утичу на исход терапије, истраживања су усмерена и на идентификацију молекуларних маркера овог типа тумора који би представљали циљна места терапије. Експресија гена *SOX1* и *SOX3* детектована је у глиобластомима. Како њихова улога у овом типу тумора још увек није довољно проучена, основни циљ ове докторске дисертације била је анализа улоге гена *SOX1* и *SOX3* у хелијама глиобластома. Поред тога, једна од перспективних стратегија у терапији малигну обољења је диференцијациона терапија која за циљ има диференцијацију хелија тумора и самим тим и смањење малигну потенцијала ових хелија. Како су литературни подаци о ефекту РК на малигне карактеристике хелија глиобластома опречни, један од циљева ове докторске дисертације била је и анализа ефекта РК на карактеристике хелија глиобластома. Како би се реализовали наведени циљеви истраживања дефинисани су специфични циљеви:

1. Анализа експресије гена *SOX1* у хелијским линијама пореклом од глиобластома.
2. Утишавање експресије гена *SOX1* у хелијској линији пореклом од глиобластома и испитивање ефекта утишане експресије овог гена на пролиферативни капацитет, вијабилност, сенесценцију и миграторни потенцијал хелија глиобластома.
3. Анализа експресије гена *SOX1* након дедиференцијације хелијских линија глиобластома.
4. Анализа експресије гена *SOX1* у културама матичних хелија глиобластома и након њихове диференцијације.
5. Утишавање експресије гена *SOX1* у култури матичних хелија глиобластома и испитивање ефекта утишане експресије овог гена на пролиферативни капацитет и вијабилност културе матичних хелија глиобластома.

6. Анализа експресије гена *SOX3* у туморском ткиву глиобластома, астроцитима и ћелијским линијама пореклом од глиобластома.
7. Генерисање ћелија глиобластома са повећаном експресијом гена *SOX3* и испитивање ефекта повећане експресије гена *SOX3* на пролиферативни капацитет, вијабилност, миграторни и инвазивни потенцијал ћелија глиобластома.
8. Испитивање ефекта повећане експресије гена *SOX3* на процес аутофагије и активност канонског WNT и HH сигналног пута у овим ћелијама.
9. Испитивање утицаја хемио- и радио-терапије на експресију гена *SOX3* у ћелијским линијама пореклом од глиобластома.
10. Анализа експресије гена *SOX3* након дедиференцијације ћелијских линија пореклом од глиобластома.
11. Анализа експресије гена *SOX3* у културама матичних ћелија глиобластома и након њихове диференцијације.
12. Анализа ефекта *all-trans* ретиноичне киселине на морфологију, вијабилност, миграторни потенцијал, способност адхезије за компоненте екстраћелијског матрикса и неуралну диференцијацију U251 ћелија глиобластома.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** свеобухватно су приказани подаци неопходни за репродуковање експерименталних процедура и описан је експериментални материјал коришћен у истраживању. Ово поглавље обухвата 2 потпоглавља. У оквиру првог потпоглавља описани су узорци хуманог туморског ткива глиобластома и ћелијске линије коришћене у раду. Наведено је да су истраживања која предвиђају коришћење узорака глиобластома тумора одобрена од стране Етичког одбора Biodonostia института и Donostia болнице (Шпанија) и од стране Етичког одбора Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, као и да је Етички одбор Универзитета у Београду - Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство дао сагласност за спровођење истраживања која су предвиђена у оквиру ове докторске дисертације. Поред тога, наведени су експресиони вектори, експресиони конструкти, олигонуклеотиди, антитела, комерцијални китови и софтверски програми коришћени у раду. У оквиру другог потпоглавља детаљно су описани протоколи коришћени за култивисање ћелија, излагање ћелија  $\gamma$  зрачењу, третмане ћелија темозоломидом и РК, као и протоколи коришћени за дедиференцијацију перманентних ћелијских линија пореклом од глиобластома, диференцијацију NT2/D1 ћелија у астроците и диференцијацију култура матичних ћелија глиобластома. Поред тога описане су методе трансдукције и привремене (транзијентне) трансфекције ћелија пореклом од глиобластома, као и трансдукције култура матичних ћелија глиобластома. Такође, приказане су методе коришћене у циљу анализе експресије гена и протеина (изолација тоталне РНК, ослобађање тоталне РНК од остатака геномске ДНК, синтеза комплементарне ДНК, семи-квантитативни RT-PCR, квантитативни RT-PCR у реалном времену, изолација укупних протеина ћелија, мерење концентрације протеина, Western blot, имунофлуоресцентна цитохемијска анализа, имунохистохемијска анализа). Друго потпоглавље обухватало је и опис метода које су коришћене за анализу вијабилности и пролиферативног капацитета ћелија (одређивање броја живих ћелија бојењем "Трупан плавом" бојом, МТТ тест), миграторног и инвазивног потенцијала (тест зарастања повреде, тест инвазивности и миграторног потенцијала (енг. *Transwell assay*)), сенесценције, способности адхезије ћелија за компоненте екстраћелијског матрикса, као и метода коришћена за анализу активности WNT сигналног пута у ћелијама глиобластома (TOPFlash/FOPFlash луциферазни есеј). Наведени су и тестови коришћени за статистичку анализу података.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** прегледно су представљени резултати истраживања ове докторске дисертације подржани одговарајућим сликама. Ово поглавље је организовано у три потпоглавља. У првом потпоглављу приказани су резултати анализе улоге гена *SOX1* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома. Анализом експресије гена *SOX1* у ћелијским линијама пореклом од глиобластома утврђено је да свих пет анализираних ћелијских линија (U87, U373, U251, A172 и T98) експримирају овај ген, као и да се анализирание ћелијске линије међусобно разликују по нивоу експресије гена *SOX1*; релативно највиши ниво експресије овог гена детектован је у U251 ћелијској линији. Утврђено је да се у условима утишане експресије протеина *SOX1* смањује вијабилност, пролиферативни капацитет и миграторни потенцијал U251 ћелија и повећава број ћелија у сенесценцији. Показано је да је дедиференцијација ћелијских линија пореклом од глиобластома праћена повећањем експресије гена *SOX1*, као и да културе матичних ћелија глиобластома експримирају овај ген; диференција култура матичних ћелија глиобластома била је праћена смањењем експресије гена *SOX1*. Такође, утврђено је да у условима утишане експресије гена *SOX1* долази до смањења вијабилности и пролиферативног капацитета GNS166 културе матичних ћелија глиобластома. Потпоглавље два обухватало је резултате анализе улоге гена *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома. Показано је да узорци глиобластома тумора експримирају ген *SOX3*, као и да је експресија овог гена повећана код већине узорака глиобластома у поређењу са експресијом детектованом у нетуморском можданом ткиву. Резултати *Kaplan–Meier*–е анализе су показали да не постоји корелација између нивоа експресије гена *SOX3* и преживљавања оболелих. Анализом експресије гена *SOX3* у ћелијским линијама пореклом од глиобластома утврђено је да свих пет анализираних ћелијских линија (U87, U373, U251, A172 и T98) експримирају овај ген, као и да се анализирание ћелијске линије разликују по нивоу експресије гена *SOX3*; релативно виши ниво експресије овог гена детектован је у U373 и U251 ћелијама у поређењу са нивоом експресије гена *SOX3* у U87, A172 и T98 ћелијама. Показано је да ћелије глиобластома имају виши ниво експресије протеина *SOX3* у поређењу са астроцитима добијеним диференцијацијом NT2/D1 ћелија. Утврђено је да се у условима повећане експресије протеина *SOX3* повећава пролиферативни капацитет, вијабилност, миграторни и инвазивни потенцијал U87 и U251 ћелија. Такође, показано је да повећање експресије протеина *SOX3* промовише активност НН сигналног пута у U87 и U251 ћелијама глиобластома, да не утиче на активност WNT сигналног пута и да има инхибиторни ефекат на процес аутофагије у овим ћелијама. Поред тога, резултати истраживања презентовани у оквиру другог потпоглавља показују да излагање U87 и U251 ћелија  $\gamma$  зрачењу не доводи до промене експресије гена *SOX3* у овим ћелијама, као и да ефекат темозоломида на експресију овог гена зависи од концентрације (дозе) овог агенса и типа ћелија глиобластома. Утврђено је да је дедиференцијација ћелијских линија пореклом од глиобластома праћена са повећањем експресије гена *SOX3*, као и да културе матичних ћелија глиобластома експримирају овај ген. Диференција култура матичних ћелија глиобластома била је праћена смањењем експресије гена *SOX3*. У оквиру потпоглавља три приказани су резултати анализе утицаја РК на карактеристике U251 ћелија глиобластома. Показано је да РК смањује вијабилност ових ћелија на дозно- и временско- зависан начин. Такође, утврђено је да се под утицајем РК мења начин миграције (од колективног ка миграцији појединачних ћелија у празан простор) и морфологија ових ћелија. Такође, уочено је да ефект РК на способност адхезије U251 ћелија за компоненте екстраћелијског матрикса зависи од примењене концентрације РК, као и да третман РК не доводи до промене у експресији маркера који би указали да је индукована неурална диференцијација.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** дат је критички осврт на добијене резултате истраживања и резултати истраживања су упоређени са подацима из литературе. На основу података представљених у овом поглављу може се закључити да кандидаткиња добро познаје проблематику приказаног истраживања. Поглавље Дискусија је структурирано у три потпоглавља. У оквиру првог потпоглавља дискутован је ефекат измењене експресије гена *SOX1* на вијабилност, пролиферативни капацитет, сенесценцију и миграторни потенцијал U251 ћелија глиобластома. Добијени резултати упоређени су са подацима из литературе о ефекту модулисане експресије гена *SOX1* на карактеристике ћелија других тумора. Кандидаткиња је истакла да резултати презентовани у овој докторској дисертацији представљају прву студију која указује да ген *SOX1* промовише миграцију туморских ћелија. Изнела је закључак да код глиобластома овај ген има онкогену активност. Такође, на основу добијених резултата и литературних података кандидаткиња је закључила да ген *SOX1* нема универзалну функцију тумор супресора или онкогена, односно да у зависности од типа тумора овај ген промовише или инхибира малигни фенотип. Поред тога, у оквиру овог потпоглавља дискутовала је резултате добијене анализом експресије гена *SOX1* у културама матичних ћелија глиобластома и дедиференцираним ћелијским линијама пореклом од глиобластома. На основу резултата презентованих у овој докторској дисертацији извела је закључак да је висок ниво експресије гена *SOX1* карактеристика матичних ћелија глиобластома, као и да висок ниво експресије овог гена корелише са недиференцираним стањем ћелија глиобластома. Поред тога, на основу резултата ове дисертације и литературних података закључила је да је ген *SOX1* један од маркера матичних ћелија глиобластома и изнела је претпоставке да је експресија гена *SOX1* неопходна за одржавање популације матичних ћелија глиобластома и да овај ген прецизно регулише однос између пролиферације, само-обнављања и диференцијације ових ћелија. У другом потпоглављу дискутовала је резултате добијене анализом улоге гена *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома. Истакла је да су резултати анализе експресије овог гена и протеина у узорцима глиобластома туморима у складу са подацима из литературе, као и да се ниво експресије гена *SOX3* у овим туморима не може посматрати као прогностички маркер. На основу добијених резултата и литературних података изнела је закључак да је ген *SOX3* део молекуларне мреже која регулише пролиферативни капацитет, вијабилност, миграторни и инвазивни потенцијал ћелија глиобластома. Поред тога, истакла је да добијени резултати указују да протеин *SOX3* не остварује своје функције у ћелијама глиобластома модулацијом активности WNT сигналног пута. Са друге стране, претпоставила је да овај протеин у ћелија глиобластома једним делом функције остварује преко активације HH сигналног пута. Такође, истакла је да резултати презентовани у овој докторској дисертацији представљају прву студију која указује да ген *SOX3* модулише процес аутофагије. Узимајући у обзир резултате презентоване у докторској дисертацији закључила је да ген *SOX3* промовише малигни фенотип ћелија глиобластома. Претпоставила је да је онкогена активност протеина *SOX3* у ћелијама глиобластома бар делом последица утицаја овог протеина на процес аутофагије. Имајући у виду добијене резултате и литературне податке претпоставила је да постоји повезаност *SOX3*-*GLI2*-аутофагија у ћелијама глиобластома (повећање експресије протеина *SOX3* индукује повећање активности HH сигналног пута; у условима повећане активности HH сигналног пута долази до смањења аутофагије преко *GLI2* регулаторног протеина) која је одговорна за промовисање малигног потенцијала ових ћелија. Истакла је да резултати докторске дисертације представљају прве податке о ефекту хемио- и радио-терапије на експресију гена *SOX3*. Имајући у виду да добијени резултати показују да се експресија гена *SOX3* мења са процесом диференцијације

култура матичних ћелија глиобластома и током процеса дедиференцијације ћелијских линија пореклом од глиобластома, претпоставила је да је овај ген део регулаторне мреже укључене у одржавање недиференцираног стања матичних ћелија глиобластома. У трећем потпоглављу кандидаткиња је дискутовала резултате добијене проучавањем ефекта РК на карактеристике U251 ћелија глиобластома. На основу добијених резултата и литературних података закључила је да ефекат третмана РК на вијабилност ћелија глиобластома зависи не само од дозе овог агенса, већ и од типа ових ћелија. Истакла је да добијени резултати указују да третман овим агенсом може промовисати инфилтрацију ћелија глиобластома у нормално мождано ткиво, као и да су потребна додатна истраживања како би се разјаснило да ли је смањење способности адхезије U251 ћелија за компоненте екстраћелијског матрикса под дејством РК повезано са смањењем или повећањем метастаског потенцијала ових ћелија.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** сумирано је 13 закључака до којих је кандидаткиња дошла. Добијени закључци су у складу са постављеним циљевима и произилазе из добијених резултата. Закључци су:

1. Перманентне ћелијске линије пореклом од глиобластома експримирају ген *SOX1* и међусобно се разликују по нивоу експресије овог гена.
2. Генерисане су U251 ћелије глиобластома са утишаном експресијом гена *SOX1*. У условима утишане експресије овог гена смањује се пролиферативни капацитет, вијабилност и миграторни потенцијал и индукује сенесценција U251 ћелијама глиобластома.
3. Процес дедиференцијације ћелијских линија пореклом од глиобластома праћен је повећањем експресије гена *SOX1*.
4. Културе матичних ћелија глиобластома експримирају ген *SOX1* и виши ниво експресије овог гена детектован је у културама матичних ћелија глиобластома у поређењу са експресијом овог гена уоченом у перманентним ћелијским линијама пореклом од глиобластома. Процес диференцијације ових ћелија праћен је смањењем експресије гена *SOX1*.
5. Генерисане су GNS166 културе матичних ћелија глиобластома са утишаном експресијом гена *SOX1*. У условима утишане експресије овог гена смањује се пролиферативни капацитет и вијабилност GNS166 култура матичних ћелија глиобластома.
6. У узорцима глиобластома тумора детектована је експресија гена *SOX3*. Код већине узорака глиобластома тумора експресија овог гена је била повећана у поређењу са експресијом детектованом у нетуморском можданом ткиву. Резултати *Kaplan–Meier*–е анализе преживљавања указују да не постоји повезаност између нивоа експресије гена *SOX3* и преживљавања оболелих.
7. Перманентне ћелијске линије пореклом од глиобластома експримирају ген *SOX3* и међусобно се разликују по нивоу експресије овог гена.
8. Генерисане су ћелије са повећаном експресијом протеина *SOX3*. У условима повећане експресије овог протеина повећава се пролиферативни капацитет, вијабилност, миграторни и инвазивни потенцијал U87 и U251 ћелија.
9. Повећање експресија протеина *SOX3* у U87 и U251 ћелијама глиобластома не утиче на активност WNT сигналног пута, промовише активност HH сигналног пута и доводи до смањења процеса аутофагије у овим ћелијама.
10. Радиотерапија у којој се користи  $\gamma$  зрачење не утиче на експресију гена *SOX3* у ћелијама глиобластома, док ефекат темозоломида, лека који се користи у

хемиотерапији, на експресију гена *SOX3* зависи од концентрације (дозе) лека и типа ћелија глиобластома.

11. Процес дедиференцијације ћелијских линија пореклом од глиобластома праћен је повећањем експресије гена *SOX3*.
12. Културе матичних ћелија глиобластома експримирају ген *SOX3* и виши ниво експресије овог гена детектован је у културама матичних ћелија глиобластома у поређењу са експресијом овог гена уоченом у перманентним ћелијским линијама пореклом од глиобластома. Процес диференцијације ових ћелија праћен је смањењем експресије гена *SOX3*.
13. Третман U251 ћелија РК смањује вијабилност, мења начин миграције и индукује промене морфологије U251 ћелија, али не индукује неуралну диференцијацију ових ћелија. Поред тога, физиолошки релевантна концентрација РК смањује способност адхезије U251 ћелија за компоненте екстраћелијског матрикса.

У поглављу **РЕФЕРЕНЦЕ** дата је листа 414 библиографских јединица. Цитирани радови су одговарајући, актуелни и адекватно цитирани на одговарајућим местима у овој докторској дисертацији.

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

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

1. **M21 - Marjanovic Vicentic, J.**, Drakulic, D., Garcia, I., Vukovic, V., Aldaz, P., Puskas, N., Nikolic, I., Tasic, G., Raicevic, S., Garros-Regulez, L., Sampron, N., Atkinson, M.J., Anastasov, N., Matheu, A., Stevanovic, M. *SOX3* can promote the malignant behavior of glioblastoma cells. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019;42(1):41-54.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209685>
2. **M23 – Marjanovic Vicentic J.**, Schwirtlich M., Kovacevic-Grujicic N., Stevanovic M., Drakulic D. All-trans retinoic acid influences viability, migration and adhesion of U251 glioblastoma cells. *Arch Biol Sci*. 2017;69(4):699-706.  
<http://www.serbiosoc.org.rs/arch/index.php/abs/article/view/1617>
3. **M21 - Garcia I., Aldaregia J., Marjanovic Vicentic J.**, Aldaz P., Moreno-Cugnon L., Torres-Bayona S., Carrasco-Garcia E., Garros-Regulez L., Egaña L., Rubio A., Pollard S., Stevanovic M., Sampron N., Matheu A. Oncogenic activity of SOX1 in glioblastoma. *Sci Rep*. 2017;7:46575  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425506>

##### **Б2. Радови у часописима домаћег значаја**

–

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

1. **M34 - Drakulic D., Marjanovic Vicentic J.**, Kovacevic Grujicic N., Schwirtlich M., Stevanovic M. (2016) Sensitivity of a human glioblastoma cell line U251 to all-trans retinoic acid treatment. *European Journal of Human Genetics*, Volume 24 E-

Supplement 1, Мај, European Human Genetics Conference 2016, 21-24 мај, Барселона, Шпанија, Е-Р12.061, стр. 466

2. **M34 - Marjanovic Vicentic J.**, Drakulic D., Topalovic V., Mojsin M., Despotovic J., Stanisavljevic D., Popovic J., Petrovic I., Stevanovic M. (2015) Effects of elevated *SOX3* gene expression on glioblastoma multiforme cells behaviour. 11th Balkan Congress of Human Genetics, 17-20 септембар, Београд, Србија, Књига апстраката стр. 63
3. **M34 - Drakulic D., Marjanovic Vicentic J.**, Kovacevic Grujicic N., Schwirtlich M., Milivojevic M., Davidovic S., Klajn A., Stanisavljevic D., Stevanovic M. (2015) Assessment of the roles of all-trans retinoic acid in the human glioblastoma cell line U251. 11th Balkan Congress of Human Genetics, 17-20 септембар, Београд, Србија, Књига апстраката стр. 46-47
4. **M34 - Marjanovic Vicentic J.**, Drakulic D., Topalovic V., Mojsin M., Despotovic J., Stanisavljevic D., Popovic J., Petrovic I., Stevanovic M. (2015) Elucidating the role of *SOX3* gene in glioblastoma multiforme cell lines. II International Symposium on Clinical and Basic Investigation in Glioblastoma, 9-12 септембар, Толедо, Шпанија, Књига апстраката стр. 115
5. **M34 - Drakulic D., Marjanovic Vicentic J.**, Kovacevic Grujicic N., Schwirtlich M., Milivojevic M., Davidovic S., Klajn A., Stanisavljevic D., Stevanovic M. (2015) Effect of all-trans retinoic acid on the characteristics of human glioblastoma multiforme cell line U251. II International Symposium on Clinical and Basic Investigation in Glioblastoma, 9-12 септембар, Толедо, Шпанија, Књига апстраката стр. 116

#### Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **M64 - Marjanović Vičentić J.**, Drakulić D., Garcia I., Vuković V., Aldaz P., Puškaš N., Nikolić I., Tasić G., Raičević S., Davidović S., Anastasov N., Matheu A., Stevanović M. (2018) Gen *SOX3* promoviše maligni potencijal ćelija glioblastoma. II конгрес биолога Србије, 25-30 септембар, Кладово, Србија, Књига апстраката стр. 272
2. **M64 - Drakulic D., Marjanovic Vicentic J.**, Topalovic V., Mojsin M., Despotovic J., Stanisavljevic D., Popovic J., Petrovic I., Stevanovic M. (2015) PP04: The overexpression of *SOX3* gene: effects on proliferation, viability and migration of U87 and U251 glioblastoma multiforme cell lines. The Second Congress of the Serbian Association for Cancer Research, 2-3 октобар, Београд, Србија, Књига апстраката стр. 80



## Мишљење и предлог Комисије:

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње **Јелене Д. Марјановић**, под називом „**Анализа улоге гена *SOX1* и *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома**“, представља свестрану и оригиналну научну студију. Кандидаткиња је током израде докторске дисертације показала висок степен познавања научне проблематике којом се бави докторска дисертација, јасно је дефинисала циљеве истраживања, адекватно је планирала и успешно реализовала планиране експерименте уз поштовање етичких и научних норми, критички је дискутовала добијене резултате, а закључци произилазе из добијених резултата. Истраживања представљена у овој докторској дисертацији пружају јаснију слику о улози гена *SOX1* и *SOX3* у ћелијама глиобластома. Добијени резултати указују да гени *SOX1* и *SOX3* промовишу малигни фенотип ћелија глиобластома, као и да висока експресија ова два гена корелише са недиференцираним стањем матичних ћелија глиобластома, што сугерише да ови гени могу представљати нове маркере за деловање циљане терапије глиобластома. Такође, резултати ове докторске дисертације доприносе сазнањима о ефекту РК, агенса који се често користи у диференцијационој терапији, на карактеристике ћелија глиобластома. Коришћењем програма iThenticate извршена је провера оригиналности докторска дисертација Јелене Д. Марјановић и резултати провере, достављени 23.04.2019., показују индекс подударност од 9%. Увидом у Извештај провере потврђена је оригиналност резултата кандидаткиње. Резултати ове докторске дисертације публиковани су у три оригинална рада у часописима међународног значаја (два категорије M21 и један категорије M23) и представљени су на пет скупова међународног значаја и два скупа домаћег значаја. На основу увида у циљеве истраживања, експериментални рад и добијене резултате и на основу прегледане докторске дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета да прихвати овај Извештај и одобри Јелени Д. Марјановић јавну одбрану докторске дисертације под насловом "**Анализа улоге гена *SOX1* и *SOX3* у промовисању малигног фенотипа ћелија глиобластома**".

У Београду, 13.05.2019.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

---

др Данијела Дракулић,  
научни сарадник, Универзитет у Београду -  
Институт за молекуларну генетику и генетичко  
инжењерство

---

академик Милена Стевановић,  
научни саветник, Универзитет у Београду -  
Институт за молекуларну генетику и генетичко  
инжењерство; редовни професор, Универзитет у  
Београду - Биолошки факултет

---

др Горан Брајушковић,  
редовни професор, Универзитет у Београду -  
Биолошки факултет