

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-VV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj ekspresije gena za humani koncentrativni nukleozidni transporter 3 i prisustva alela *CYP2B6*6* na odgovor na terapiju fludarabinom i ciklofosfamidom kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom“

kandidata dr Vojina Vukovića, zaposlenog na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je prof. dr Biljana Mihaljević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jelena Bila, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Darko Antić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Predrag Đurđević, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Kragujevac

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vojina Vukovića napisana je na ukupno 111 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 tabela i 9 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i biografiju kandidata.

U **Uvodu** je definisano šta je to hronična limfocitna leukemija i načinjen kratak osvrt na epidemiologiju, etiopatogenezu, kliničku sliku, dijagnostiku i lečenje ovog oboljenja. Posebna pažnja posvećena je definisanju prognostičkih i prediktivnih biomarkera, objašnjena je razlika između ova dva pojma i opisan njihov uticaj na različite aspekte prognoze u hroničnoj limfocitnoj leukemiji. Detaljnije je opisan svaki od aktuelnih prognostičkih

biomarkera, od kliničkih, preko laboratorijskih, do molekularno-genetičkih. Potom je akcentovana uloga i značaj udruživanja pojedinačnih prognostičkih markera u prognostičke skorove i izneti najaktuelniji prognostički modeli iz literature koji se koriste mahom u predviđanju vremena do prve terapije i/ili ukupnog preživljavanja, i to: Skor rizika od progresije (*Progression-Risk Score*, PRS), MD Anderson Kancer Centar skor iz 2011. godine (*MD Anderson Cancer Center 2011 score*, MDACC 2011) i Internacionalni prognostički indeks za hroničnu limfocitnu leukemiju (*The International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL-IPI). Na sličan način su predstavljeni prediktivni biomarkeri, sa akcentom na ulogu *TP53* gena, nakon čega je u okviru posebnog poglavlja istaknut značaj farmakogenomike, prvo uopšte, zatim i posebno, u hroničnoj limfocitnoj leukemiji. Posebna pažnja je posvećena uticaju farmakogenetike na ishod lečenja fludarabinom i ciklofosfamidom i u navedenom kontekstu opisan mehanizam njihovog delovanja sa detaljima o metabolizmu ova dva leka i uticaju ključnih enzima i različitih proteina na njihovo farmakološko dejstvo. Opisani su glavni transportni proteini koji se koriste u prenosu fludarabina kroz membrane sa naglašavanjem uloge humanog koncentrativnog nukleozidnog transportera 3 (*hCNT3*). Podvučen je značaj nivoa ekspresije gena za *hCNT3*, odnosno povezanost njegove povećane ekspresije sa slabijim odgovorom na terapiju fludarabinom. Sa druge strane, opisana je i uloga citohroma P450 (*CYP*) i njegove izoforme *CYP2B6* u metabolizmu ciklofosfamida. Istaknuti su česti polimorfizmi ove izoforme sa 38 varijantnih alela od kojih je najčešći, *CYP2B6*6*, povezan sa sniženom ekspresijom *CYP2B6* enzima i slabijim odgovorom na terapiju kombinacijom fludarabin-ciklofosfamid (FC).

Ciljevi rada su precizno definisani. Oni obuhvataju analizu povezanosti prisustva varijantnog alela *CYP2B6*6* i nivoa ekspresije gena *SLC28A3* sa odgovorom na terapiju FC, preživljavanjem bez progresije i ukupnim preživljavanjem. Na bazi podataka o povezanosti fludarabina sa razvojem autoimune hemolizne anemije i Rihterovog sindroma, analizirana je potencijalna povezanost ekspresije gena *SLC28A3* sa pojavom ovih fenomena kod pacijenata koji su lečeni fludarabinom u sklopu FC protokola.

U drugom delu doktorske disertacije cilj je bio da se analizira prognostička i prediktivna vrednost prognostičkih modela CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 na našoj grupi pacijenata. Takođe, ispitana je povezanost nivoa rizika prema prognostičkim modelima CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 i nivoa ekspresije gena *SLC28A3*.

U poglavlju **Metodologija** opisana je osnovna kohorta od 57 HLL pacijenata lečenih protokolom FC na kojoj je ispitivana prognostička i prediktivna vrednost prognostičkih modela CLL-IPI, PRS i MDACC 2011, kao i kohorta za farmakogenetičku analizu koja je dobijena isključivanjem 13 pacijenata iz osnovne kohorte, od kojih su njih 11 imali nefunkcionalan *TP53*, a kod dva pacijenta nije mogao biti određen kvalitet terapijskog odgovora na FC zbog razvoja hemolizne anemije, odnosno izolovane aplazije crvene loze (*pure red cell aplasia*, PRCA), što je bio jedan od glavnih parametara koji su korelirani sa nivoom ekspresije *SLC28A3* i prisustvom alela *CYP2B6*6*. Opisane su metode koje su korišćene za postavljanje dijagnoze, izolaciju materijala za analizu, imunofenotipsku karakterizaciju HLL ćelija, citogenetičku analizu, analizu na mutaciju *TP53*, analizu mutacionog statusa gena za varijabilni region teških lanaca imunoglobulina (*IGHV* mutacioni status), odnosno metode protočne citometrije, interfazne fluorescentne *in situ* hibridizacije (iFISH), reakcije lančanog umnožavanja DNK (*polymerase chain reaction*, PCR) i sekvenciranja. Opisan je način na koji su pacijenti ocenjivani i kategorisani u grupe rizika pomoću prognostičkih modela CLL-IPI, PRS i MDACC 2011. Na kraju ovog poglavlja je opisana metodologija statističke obrade podataka. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su izneti originalni podaci dobijeni u ovom istraživanju, sistematično prikazani u skladu sa zadatim ciljevima i u skladu sa tim podeljeni u tri odeljka: prvi, koji se tiče farmakogenetičke analize; drugi, u kome su opisani rezultati vezani za prognostičke modele i treći koji pokazuje u kojoj se vezi nalaze prognostički modeli sa farmakogenetičkom varijablom koja je pokazala povezanost sa terapijskim odgovorom - ekspresijom *SLC28A3* gena.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja iz datih oblasti sa uporednim pregledom dobijenih rezultata u doktorskoj disertaciji.

Zaključci sažeto i taksativno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 178 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analiza deskriptivnih podataka osnovne kohorte pokazala je da su naši pacijenti bili u proseku mlađi nego u opštoj HLL populaciji i da su imali karakteristike koje pokazuju u proseku

agresivniju prirodu bolesti (npr. 80% pacijenata u kohorti je imalo nemutiran *IGHV*) i manju učestalost ranog stadijuma bolesti nego u opštoj populaciji, što je posledica odabira pacijenata koji su lečeni protokolom FC, čime je isključen značajan broj onih koji nikada ne dospeju u simptomatsku fazu bolesti i ne iskuse specifično hematološko lečenje, kao i pacijenata slabijeg biološkog potencijala sa visokim komorbiditetnim indeksima i/ili starije životne dobi kod kojih je rizično primeniti intenzivno lečenje kakvo je kombinacija fludarabina i ciklofosfamida.

U delu disertacije koji se odnosi na farmakogenetičko ispitivanje pokazano je da prisustvo *CYP2B6**6 varijantnog alela nije povezano sa odgovorom na terapiju fludarabinom i ciklofosfamidom (FC), kao ni sa vremenom do progresije bolesti niti sa ukupnim preživljavanjem. Međutim, ekspresija iRNK *SLC28A3* gena u mononuklearnim ćelijama izolovanim iz uzoraka periferne krvi pacijenata uzetih pre započinjanja lečenja FC protokolom je bila statistički značajno veća kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju (za ishod lečenja su imali stabilnu bolest ili progresiju) u odnosu na pacijente koji su odgovorili na terapiju (postignuta parcijalna ili kompletna remisija). Drugim rečima, ekspresija *SLC28A3* je dobar prediktor odgovora na terapiju FC. Pacijenti sa niskom ekspresijom *SLC28A3* pre započinjanja lečenja su imali 9.8 puta veću šansu da odgovore na terapiju FC u odnosu na pacijente sa visokom ekspresijom. Nivo ekspresije *SLC28A3* nije bio povezan sa preživljavanjem bez progresije i ukupnim preživljavanjem, što znači da je efekat ekspresije *SLC28A3* kratkotrajan i ograničen samo na vreme primene FC.

Utvrđeno je da je kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja autoimune hemolizne anemije (AIHA) tokom ili nakon primene terapije FC medijana nivoa relativne ekspresije *SLC28A3* bila 7 puta niža u odnosu na pacijente koji nisu imali AIHA ili su je razvili u periodu pre primene hemioterapije. Nije uočena povezanost nivoa ekspresije *SLC28A3* pre primene FC protokola sa razvojem Rihterovog sindroma nakon lečenja.

U delu istraživanja koji se bavio predviđanjem ishoda hronične limfocitne leukemije u zavisnosti od vrednosti pojedinih prognostičkih modela potvrđena je prognostička vrednost prognostičkih modela CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 u pogledu predikcije vremena do prve terapije (TTFT), s tim da je MDACC 2011 potvrđen kao najsnažniji prediktor TTFT. CLL-IPI je jedini prediktor ukupnog preživljavanja (OS) potvrđen u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi. PRS je pokazao graničnu statističku značajnost u pogledu predikcije OS, dok MDACC 2011 nije bio značajan. Pokazano je da CLL-IPI jedini ima prediktivnu snagu u pogledu predviđanja vremena do progresije bolesti (PFS) nakon primene hemioterapije u prvoj liniji. PRS i MDACC 2011 nisu bili značajni prediktori PFS.

Utvrđeno je da ne postoji povezanost nivoa rizika procenjenog prognostičkim modelima CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 sa nivoom ekspresije *SLC28A3* pre započinjanja lečenja, kako unutar cele osnovne kohorte, tako i u grupi u kojoj su bili samo pacijenti koji su primali FC u prvoj liniji terapije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj doktorskoj disertaciji su pregledno i detaljno upoređeni dobijeni rezultati sa relevantnim nalazima drugih autora koji su se bavili uticajem farmakogenetike u lečenju pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom, kao i onih čija je sfera istraživanja bila usmerena na prognostičke modele.

U okviru istraživanja, ispitivana su dva farmakogenetička markera kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom koji su lečeni kombinacijom fludarabina i ciklofosfamida: alel *CYP2B6*6*, koji kodira varijantu enzima CYP2B6 ključnog u metabolizmu ciklofosfamida, i nivo ekspresije gena *SLC28A3* koji kodira hCNT3, jedan od proteina koji su zaduženi za transport fludarabina i drugih purinskih i pirimidinskih nukleozida i njihovih derivata u ćeliju (Meki i sar. 2005; Džonson i sar. 2013). S obzirom da je status p53 od ranije poznat kao glavna determinanta efikasnosti terapije hemioterapijskom kombinacijom FC, u studiju su uključeni samo pacijenti koji su u momentu započinjanja lečenja FC protokolom imali funkcionalan *TP53* gen.

Značaj farmakogenetike *CYP2B6* za ishod lečenja nije podrobnije ispitivan kada je u pitanju hronična limfocitna leukemija. Jedino istraživanje u kom je ispitivana prediktivna vrednost alela *CYP2B6*6* sprovedeno je od strane Džonsona i saradnika na pacijentima iz studije LRF CLL4 u kojoj je vršeno poređenje efikasnosti FC protokola u odnosu na monoterapiju fludarabinom, odnosno monoterapiju hlorambucilom (Katovski i sar. 2007; Džonson i sar. 2013). Autori su pokazali da je prisustvo alela *CYP2B6*6* nezavisan prediktor slabijeg odgovora na FC, odnosno da nosioci **6* alela imaju manju šansu da postignu kompletnu remisiju nakon FC u poređenju sa nosiocima **1/*1*. Iz ovog rezultata je zaključeno da je kod pacijenata koji su nosioci bar jednog **6* alela efikasnost ciklofosfamida bila snižena, verovatno kao posledica njegove smanjene aktivacije usled snižene aktivnosti CYP2B6 koji dominantno utiče na njegovo metabolisanje do citotoksičnih produkata. Pored toga, autori su uočili trend ka kraćem trajanju preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) kod nosilaca **6* alela, iako bez dostizanja statističke značajnosti. U našoj kohorti nije potvrđena asocijacija

između prisustva alela *CYP2B6*6* sa jedne i odgovora na terapiju, preživljavanja bez progresije i ukupnog preživljavanja sa druge strane. Moguće je da je uzrok neslaganja rezultata naše studije sa rezultatima Džonsona i saradnika značajna razlika u veličini kohorte između dve studije, imajući u vidu da su ove dve kohorte bile slične u pogledu odnosa polova i primenjenih doza citostatika, što su karakteristike za koje je ranije opisano da utiču na farmakokinetiku ciklofosfamida (Gandi i sar. 2004; Lamba i sar. 2003; Ren i sar. 1998; Čang i sar. 1997; MekKun i sar. 2008).

Drugi deo našeg farmakogenetičkog ispitivanja kod pacijenata sa HLL-om odnosi se na ekspresiju gena *SLC28A3* koji kodira protein iz familije humanih koncentrativnih nukleozidnih transportera, hCNT3, jedan od odgovornih za preuzimanje fludarabina od strane ćelija. Snižena intracelularna akumulacija fludarabina je jedan od ranije predloženih mehanizama rezistencije na ovaj citostatik, a u nekoliko studija je pokazano da *SLC28A3* ispoljava vezu sa odgovorom na terapiju fludarabinom (Galmarini i sar. 2001; Meki i sar. 2005). Naime, u ovim studijama je utvrđeno da pacijenti sa HLL-om koji eksprimiraju visok nivo *SLC28A3* iRNK imaju manju šansu da postignu kompletnu remisiju i imaju kraće preživljavanje bez progresije nakon lečenja fludarabinom u monoterapiji u odnosu na pacijente sa niskim nivoima iRNK ovog gena (Meki i sar. 2005).

Rezultati našeg rada pokazuju da ekspresija *SLC28A3* na sličan način utiče na odgovor na lečenje kombinacijom FC. Utvrđeno je da je nivo iRNK *SLC28A3* gena, meren u uzorcima koji su prikupljeni pre započinjanja primene FC protokola, značajan prediktor odgovora na ovu terapiju. Naime, u našoj kohorti je postojala je skoro 10 puta veća verovatnoća da pacijenti kod kojih je *SLC28A3* bio visoko eksprimiran ne odgovore na terapiju FC protokolom u odnosu na pacijente koji su imali nisku ekspresiju ovog gena (OR=9.8; p=0.046). U univarijantnoj analizi, ekspresija *SLC28A3* i linija terapije u kojoj je FC primenjen su jedine varijable koje su bile povezane sa odgovorom na lečenje, dok je u multivarijantnoj analizi samo visoka ekspresija *SLC28A3* pokazala trend ka nepostizanju odgovora na FC, ali bez dostizanja statističke značajnosti (OR=8.77; p=0.082). Treba napomenuti da nije uočena asocijacija ekspresije *SLC28A3* sa bilo kojim od kliničkih parametara i molekularnih prognostičkih biomarkera. Ipak, za razliku od prethodnih studija, u našoj kohorti nismo detektovali povezanost između nivoa ekspresije *SLC28A3* i dužine preživljavanja bez progresije (PFS), kao ni ukupnog preživljavanja (OS). Činjenica da se korelacija između ekspresije *SLC28A3* i odgovora na FC protokol nije odrazila i na razlike u PFS i OS između slučajeva sa niskom i sa visokom ekspresijom ukazuje na to da je efekat *SLC28A3* kratkotrajan i ograničen samo na period primene leka.

Naizgled paradoksalna veza između visokih nivoa hCNT3 proteina i rezistencije na fludarabin umesto očekivanog potenciranja njegovog efekta donekle je razjašnjena otkrićem da hCNT3 nije lokalizovan u plazmamembrani HLL ćelija, već u citosolu i intraćelijskim membranama, kao i da u ovim ćelijama nema detektabilnog nukleozidnog transporta posredovanog hCNT3 proteinom (Meki i sar. 2005; Molina-Arkas i sar. 2003). Definitivni uzroci ovog fenomena još uvek su u domenu spekulacija. (Meki i sar. 2005). Prema dostupnoj svetskoj literaturi, ovo je prvo istraživanje u kom je ispitana povezanost ekspresije *SLC28A3* sa ishodom terapije fludarabinom primenjenom u kombinaciji, u ovom slučaju sa ciklofosamidom.

U drugom delu našeg istraživanja analizirane su varijable koje ulaze u sastav prognostičkih modela CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 i ispitivana prognostička vrednost navedenih skorova u pogledu prvenstveno TTFT i OS, a potom i odgovora na terapiju i PFS.

Naši rezultati su potvrdili prediktivnu vrednost sva tri ispitivana prognostička modela u pogledu TTFT, s tim da se kao najsnažniji prediktor izdvojio MDACC 2011. Potrebno je naglasiti da su pacijenti u našoj kohorti ispoljili u proseku agresivniji tok bolesti u odnosu na pacijente u kohortama iz literature koje su do sada bile predmet sličnih analiza što se ogleda u činjenici da su naši pacijenti bili pretežno u grupi srednjeg i visokog rizika prema skorovima CLL-IPI i PRS, kao i da je medijana vrednosti MDACC 2011 skora od 53.6 bila značajno viša u odnosu na originalnu MDACC kohortu i druge grupe pacijenata u kojima je ovaj skor validiran (Virida i sar. 2011; Molika i sar. 2014; Molika i sar. 2013). Takođe, procenat pacijenata sa nemutiranim *IGHV* od 80% je značajno viši nego u opštoj HLL populaciji gde se kreće između 45% i 65% (Virida i sar. 2011; Internacionalna radna grupa za CLL-IPI 2016; Hamblin i sar. 1999; Baliakas i sar. 2015; Šanafelt i sar. 2010). Posledično, terapija je u našoj grupi primenjivana u proseku 5.5 meseci po postavljanju dijagnoze, a većina pacijenata je završila smrtnim ishodom tokom šestogodišnjeg praćenja. I pored svega navedenog, sva tri analizirana prognostička modela (CLL-IPI, PRS i MDACC 2011) su bili dobri prediktori kraćeg TTFT u grupama visokorizičnih pacijenata u odnosu na grupe nižeg rizika. Multivarijantna analiza je pokazala da je MDACC 2011 najsnažniji prediktor vremena do prve terapije.

Pregledom literature se može utvrditi da je ovo druga studija u kojoj su, između ostalih, poređeni skorovi CLL-IPI i MDACC 2011 u pogledu TTFT (170). Molika i sar. su pokazali blagu prednost PRS u odnosu na ostala 4 ispitivana modela u studiji, među kojima su bili i CLL-IPI i MDACC 2011. Kada posmatramo samo ova dva poslednja, rezultati navedene

studije daju prednost MDACC 2011 skoru u predikciji TTFT, što je u skladu sa našim rezultatima (Molika i sar. 2017). Prilikom poređenja CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 u pogledu predikcije TTFT treba imati u vidu da je CLL-IPI primarno osmišljen i dizajniran sa ciljem predikcije ukupnog preživljavanja, dok su druga dva prognostička modela razvijena radi procene vremena do prve terapije (Virđa i sar. 2011; Đentile i sar. 2016; Internacionalna radna grupa za CLL-IPI 2016). Iako su PRS i MDACC 2011 konstruisani i validirani u grupama asimptomatskih pacijenata u ranom stadijumu bolesti, naši rezultati pokazuju da se oni jednako mogu koristiti i među pacijentima sa agresivnijim profilom HLL.

Po pitanju ukupnog preživljavanja, kao jedini prediktor, kako u univarijantnoj, tako i u multivarijantnoj analizi u našoj kohorti izdvojio se CLL-IPI, što je u skladu sa njegovom primarnom namenom (Internacionalna radna grupa za CLL-IPI 2016). PRS je ispoljio graničnu značajnost samo u univarijantnoj analizi, dok se MDCC 2011 nije pokazao značajnim u pogledu predikcije OS. Ova dva skora do sada nisu ispitivana u pogledu predikcije OS. S obzirom da je PRS pokazao graničnu značajnost u predviđanju OS, to nam daje osnov da smatramo, u donekle izmenjenoj strukturi (npr. uključivanje pacijenata sa uznapredovalim stadijumom, podizanje *cut-off* vrednosti za apsolutni broj limfocita) i na većem broju pacijenata, ima elemenata da PRS bude ispitan i u pogledu ukupnog preživljavanja.

Prediktivna vrednost ovih prognostičkih modela je ograničena. U ovom istraživanju pokazalo se da samo CLL-IPI može da predvidi trajanje terapijskog odgovora (PFS), što je podudarno sa retkim literaturnim podacima (Đentile i sar. 2018). Nijedan od skorova nije pokazao prediktivnu vrednost u pogledu odgovora na specifičnu terapiju, niti je u ovim okolnostima, prema dostupnim saznanjima, do sada ispitan.

Naši rezultati su pokazali da ne postoji povezanost nivoa rizika prema ispitivanim prognostičkim modelima sa ekspresijom *SLC28A3* koja je, pak, ispoljila značajnu asocijaciju sa odgovorom na FC terapiju. Naime, pokazano je da nema statistički značajne razlike u ekspresiji *SLC28A3* u grupama nižeg i višeg rizika prema CLL-IPI, PRS i MDACC 2011 prognostičkim modelima.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Vojin Vuković, Teodora Karan-Đurašević, Darko Antić, Nataša Tošić, Tatjana Kostić, Irena Marjanović, Marija Denčić-Fekete, Vladislava Đurašinović, Sonja Pavlović, Biljana Mihaljević. Association of SLC28A3 Gene Expression and CYP2B6*6 Allele With the*

Response to Fludarabine Plus Cyclophosphamide in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. Pathology and Oncology Research (2019) Feb 18. doi: 10.1007/s12253-019-00613-4. [Epub ahead of print]

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj ekspresije gena za humani koncentrativni nukleozidni transporter 3 i prisustva alela *CYP2B6*6* na odgovor na terapiju fludarabinom i ciklofosfamidom kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom“ dr Vojina Vukovića, prema dostupnim podacima predstavlja jedino ovakvo istraživanje kod nas u oblasti predikcije u hroničnoj limfocitnoj leukemiji, kako sa farmakogenetičke strane, tako i u pogledu prognostičkih modela, dok je u svetu konkretna tema povezanosti ekspresije *SLC28A3* sa efektom terapije koja u sebi sadrži fludarabin obrađena veoma oskudno, slično kao i uticaj alela *CYP2B6*6* na ishod lečenja FC protokolom. Rezultati istraživanja koji su deo ove doktorske disertacije predstavljaju doprinos unapređenju individualizacije procesa lečenja u hroničnoj limfocitnoj leukemiji što je jedan od temelja precizne, odnosno personalizovane medicine, kojoj se danas teži na bazi sve dublje spoznaje genetičkih osnova različitih bolesti, ali i efekata specifičnih terapija koje se koriste u njihovom lečenju.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vojina Vukovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Jelena Bila

Mentor:

Prof. dr Biljana Mihaljević

Doc. dr Darko Antić

Prof. dr Predrag Đurđević
