

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 16.04.2014. године, одлуком број 01-3924/3-16, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом “**Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата**” кандидата др Миљана Фолића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Јовица Миловановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Оториноларингологија са максилотофацијалном хирургијом, председник
2. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи Онкологије, члан
3. **Проф. др Светозар Дамјановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Миљана Фолића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Миљана Фолића под називом “Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата” представља истраживање које се бавило утицајем два најзначајнија полиморфизма гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF код планоцелуларних карцинома главе и врата, као и на клиничко-патолошке карактеристике ових тумора.

Упркос значајним сазнањима о механизмима ћелијске трансформације током канцерогенезе, метастатско ширење и релапс након ресекције примарног тумора и придружених лимфних нодуса и даље представља главни проблем у клиничкој онкологији. Стварању метастатских депозита у великој мери доприноси неоваскуларизација, мада постоје вишеструки путеви којима карциноми главе и врата стичу већу агресивност.

Интратуморска хипоксија је кључан догађај у канцерогенези, који стабилизацијом HIF-1 и активацијом различитих гена омогућава преживљавање и пролиферацију ћелија у неповољним условима у микроокружењу, са HIF-1 као посредником. Као део ћелијског одговора на хипоксију, долази до активације VEGF и других фактора који стимулишу неоваскуларизацију, омогућавајући туморску експанзију и метастазирање.

Утицај који полиморфизми P582S и A588T гена за HIF-1 α показују на експресију протеина HIF-1 α и VEGF, прогресију и прогнозу малигну тумора је испитиван код разних тумора. Иако су ови сигнални путеви активни и добро проучени код карцинома бубрега, резултати код планоцелуларних карцинома главе и врата су двосмислени. Докторска теза кандидата својим дизајном је омогућила боље разумевање појединих механизма којима интратуморска хипоксија утиче на настанак и развој карцинома, а својим резултатима довела до недвосмислених закључака о постојању активираних HIF-1 α сигналних путева код карцинома главе и врата.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "HIF-1 α ", "polymorphism", "VEGF", "MVD", "HNSCC", утврђено је да до сада није спроведена студија са идентичним истраживачким и методолошким приступом у проучавању утицаја полиморфизама гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF код планоцелуларних карцинома главе и врата, као и на клиничко-патолошке карактеристике ових тумора. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Миљана Фолића под називом "Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата" представља резултат оригиналног научног рада у области генетике и молекуларне биологије карцинома главе и врата.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Кандидат др Миљан Фолић је рођен 26.07.1981. године у Крагујевцу где је завршио Основну школу и Прву крагујевачку гимназију као носилац Вукове дипломе. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2007. године са просечном оценом 10. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписао 2007. године, а усмени докторски испит је положио јуна 2009. године. Запослен је у Клиници за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду од 2008. године. Специјализацију из оториноларингологије је започео 1.4.2011. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Др Миљан Фолић је остварио 16 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих према члану 177. Статута факултета.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. Milovanović J, Milovanović A, Milovanović A, Ješić S, Jotić A, Čemerikić D, Artiko V, Petrović M, Pavlović B, **Folić M**. Effect of acute experimental aluminium poisoning on hematologic parameters. *Acta Veterinaria* 2012; 62(2-3): 183-92. **M23 - 3 бода.**
2. Djerić D, **Folić M**, Blazić S, Djorić I. Acute Mastoiditis in Children as persisting Problem. *Int Adv Otol* 2014; 10(1): 60-3. **M23 - 3 бода.**
3. Banko A, Lazarević A, **Folić M**, Cupić M, Jovanović T. Prevalence of Epstein Barr Virus in Biopsy Specimen of Nasopharyngeal Carcinoma from Serbian Patients. *Arch Biol Sci.* 2014; 66(2): 521-8. (Article in press) **M23 - 3 бода.**
4. Djukić V, Vukasinović M, Stanković P, Milovanović J, **Folić M**. What do we need to help laryngectomized speaking. *Acta Chir Iugosl* 2009; 56(3): 11-5. **M51 - 2 бода.**
5. Djukić V, Milovanović J, Milovanović A, Stanković P, Pavlović B, **Folić M**, Blazić S. Laser surgery of supraglottic laryngeal carcinoma. *Acta Chir Iugosl.* 2009; 56(3): 85-8. **M51 - 2 бода.**
6. **Folić M**, Gajić J, Milovanović D. Palpable pruritic purpura probably associated with a calcium channel blocker - case report. *Medicus* 2005; 6(2): 89-91. **M52 - 1.5 бод.**
7. Gajić J, Zornić N, **Folić M**, Ružić-Zečević D. Serum levels of urea and creatinine in patients before and after spinal anesthesia. *Medicus* 2005; 6(2): 86-8. **M52 - 1.5 бод.**
8. **Folić M**, Đukić-Dejanović S, Đurđević P. Anđelković N. Milovanović D. Hematološki parametri tokom lečenja risperidonom i sertralinom: pilot studija preseka. *Pons* 2007; 10: 5-10. **Није на листи МНО за 2007. годину = 0 бодова.**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација кандидата др Миљана Фолића под називом “Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата” садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе истраживања, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи 15 табела, 7 слика и 12 графикана, док су у поглављу Литература цитиране 192 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је јасно и свеобухватно, позивајући се на савремене литературне податке, изложио досадашња сазнања о канцерогенези планоцелуларних карцинома главе и врата, структури и функцији HIF-1 α и VEGF, као и полиморфизмима гена за HIF-1 α . Посебно су размотрени позитивни ефекти интратуморске хипоксије и експресије протеина HIF-1 α на развој и неоваскуларизацију карцинома. Такође, описани су механизми који поспешују метастатско ширење и релапс малигне болести након ресекције примарног тумора и придружених лимфних нодуса, а који имају HIF-1 као посредника. Прецизно су наведени утицаји које HIF-1 α остварује код карцинома и јасно је приказана постојећа спрега између експресија HIF-1 α и VEGF протеина у туморском ткиву.

У другом поглављу дисертације јасно су изложени циљеви студије. Коначни циљ истраживања је било испитивање функционисања сигналних путева индукованих интратуморском хипоксијом код планоцелуларних карцинома главе и врата. Обзиром да је HIF-1 α кључни регулатор ћелијског одговора на хипоксију, спознавање утицаја полиморфизама гена за HIF-1 α на клиничко-патолошке карактеристике тумора, експресију протеина HIF-1 α и VEGF у туморском ткиву, као и густину крвних судова у тумору могло би допринети бољем разумевању настанка и развоја планоцелуларних карцинома главе и врата.

Материјал и методе истраживања подударни су са наведеним у пријави докторске дисертације и презентовани су на одговарајући начин. Истраживање је обављено у виду клиничке, опсервационе студије пресека болесника оболелих од планоцелуларног карцинома главе и врата, код којих је сходно одлуци онколошког конзилијума спроведено иницијално хируршко лечење. Да би се утврдило евентуално постојање полиморфизама унутар 12-ог егзона хуманог HIF-1 α гена означених као P582S и A588T коришћена је PCR

метода. Имунохистохемијском анализом доказивана је експресија фактора индукованог хипоксијом 1 алфа (HIF-1 α), васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF), као и молекула CD34, а процена интензитета експресије у туморским ћелијама вршена је семиквантитативним поступком. Статистичком анализом приказан је утицај полиморфизама гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у туморским ћелијама планоцелуларног карцинома главе и врата. У оквиру сваке од испитиваних група – карциноми главе и врата са и без полиморфизама, посебно је испитивана експресија протеина HIF-1 α и VEGF у зависности од степена васкуларизације туморског ткива, тј. евентуално присутне ткивне хипоксије. Логистичком регресионом анализом испитивана је предикторна улога присуства полиморфизма P582S и A588T гена за HIF-1 α на екстензивност клиничко-патолошких карактеристика планоцелуларних карцинома главе и врата, затим на повећану експресију протеина HIF-1 α и VEGF, као и на повећану густину туморских крвних судова.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 13 табела и 12 графикона. Показано је да утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на клиничко-патолошке карактеристике тумора није статистички сигнификантан. Повећана експресија HIF-1 α зависних гена не може бити мерило екстензивности туморских одлика у тренутку започињања терапијског протокола. Поменути полиморфизми су повезани са повећаном експресијом протеина HIF-1 α и VEGF у туморском ткиву, али се нису показали као предикторни фактори прогресије планоцелуларних карцинома главе и врата. Густина крвних судова не мора да буде у корелацији са појединачним факторима ангиогенезе, укључујући VEGF.

У поглављу Дискусија представљена је анализа добијених резултата и њихово поређење са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту контрадикторних ставова о утицају полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на клиничке особине карцинома главе и врата, експресију протеина HIF-1 α и VEGF, као и густину туморских крвних судова.

Литература је адекватна по обиму и садржини. Наведени су ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под насловом “Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата докторске дисертације може се донети закључак да код планоцелуларних карцинома главе и врата постоји активација сигналних путева зависних од хипоксије са HIF-1 α као медијатором ћелијског одговора на стање сниженог притика кисеоника у микроокружењу. Као део ове реакције стимулисана је продукција васкуларног ендотелног фактора раста који активно утиче на неоваскуларизацију, омогућавајући стварање васкуларне мреже неопходне за експанзију и метастазирање тумора.

Полиморфизми P582S и A588T гена за HIF-1 α се нису показали као предикторни фактори прогресије планоцелуларних карцинома главе и врата и немају значајан утицај на клиничко-патолошке карактеристике ових тумора. Густина крних судова не одражава ангиогену активност или функционални статус неоваскулатуре планоцелуларних карцинома главе и врата, те не мора да буде у јасној корелацији са појединачним факторима ангиогенезе. Иако је показано да експресија протеина VEGF у туморском ткиву може бити предиктор вредности MVD, у евалуацији овог односа би требало да буду укључени и други стимулатори и инхибитори неоваскуларизације.

Мада повећана експресија HIF-1 α зависних гена не утиче на стадијум тумора у тренутку започињања терапијског протокола, она вероватно има утицај на терапијски неуспех и рекуренцију малигне болести, што би требало даље испитати. Имплементација података о преживљавању болесника или појави релапса малигне болести током петогодишњег редовног праћења у већ постојеће резултате испитивања омогућиће испитивање прогностичког значаја испитиваних полиморфизама.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Презентовани резултати истраживања дају оригинални допринос бољем разумевању утицаја хипоксије на развој планоцелуларних карцинома главе и врата. Одсуство корелације између клиничких одлика тумора и експресије протеина HIF-1 α указује да HIF-1 α не може бити индикатор прогресије ових карцинома.

Спознавањем утицаја који полиморфизми P582S и A588T гена за HIF-1 α испољавају на експресију протеина HIF-1 α и VEGF омогућено је испитивање вредности ових полиморфизама као прогностичких предиктора. Такође, успостављањем релација између полиморфизама, HIF-1 α , VEGF и исхода болести може се остварити значајан допринос у развијању циљне терапије усмерене против HIF-1 α .

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Коначни резултати истраживања су планирани за објављивање у виду више радова у часописима од међународног значаја. Такође планира се имплементација података добијених након петогодишњег праћења болесника, након чега се планира публикација која се бави утицајем испитиваних полиморфизама на прогнозу планоцелуларних карцинома главе и врата.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Миљана Фолића под називом “Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата” на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Миљана Фолића, урађена под менторством Проф. др Војка Ђукића, представља оригинални научни рад и да је од великог научног и практичног значаја у даљем разумевању биологије планоцелуларних карцинома главе и врата.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом “Утицај полиморфизама P582S и A588T гена за HIF-1 α на експресију протеина HIF-1 α и VEGF у планоцелуларним карциномима главе и врата” кандидата др Миљана Фолића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Јовица Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Оториноларингологија са максилотофацијалном хирургијом, председник

Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи Онкологије, члан

Проф. др Светозар Дамјановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област интерна медицина, члан

Крагујевац, 25.04.2014.