

Биолошки факултет  
Број захтева: 15/759-1  
Датум: 15.12.2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

## ЗАХТЕВ

### за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ:

**Јелена Р. Миловановић**

студент докторских студија на студијском програму Молекуларна биологија, Молекуларна биологија еукариота

пријавио је докторску дисертацију под називом:

**„Значај маркера инвазивности интерлеукина-8 и матриксних металопроотеиназе -2 и -9 у хормон зависном карциному дојке“**

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 27.02.2014. године, својим актом под бр. 02 Број: 61206-755/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

**„Интерлеукин 8 и матриксне металопроотеиназе 2 и 9 као маркери инвазивности у хормонски зависном карциному дојке“**

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 09.10.2014. год, одлуком Факултета под бр. 15/661-09.10.2014. год. у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Наташа Тодоровић- Раковић	научни сарадник	биологија малигних тумора	Институт за онкологију и радиологију Србије
2.	др Катарина Зељић	доцент	генетика и еволуција	Универзитет у Београду- Биолошки факултет
3.	др Марина Стаменковић-Радак	редовни професор	генетика и еволуција	Универзитет у Београду- Биолошки факултет

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

**Наставно-научно веће факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној 15. децембра 2014. године.**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

**Прилог: 1. Реферат комисије са предлогом.**

**2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању реферата**

**3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид у јавности, уколико је таквих примедби било.**

**4. Електронска верзија.**



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/759-15.12.2014.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на III редовној седници одржаној 15.12.2014. године, донело је

### О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

**Јелене Р. Миловановић**, под називом:

**„Интерлеукин 8 и матриксне металопротеиназе 2 и 9 као маркери инвазивности у хормонски зависном карциному дојке“**

Универзитет је дана 27.02.2014. године својим актом под бр. 02 Број: 61206-755/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

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

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

1. Todorović-Raković N, **Milovanović J**. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Cyt Inter Res* 2013; 33:563-570. (M21)
2. **Milovanović J**, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z. The prognostic role of interleukin-8 (IL-8) and matrix metalloproteinase -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in node - negative untreated breast cancer patients. *J BUON* 2013; 18:866-873. (M23)

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

## НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 09. 10. 2014. године, прихваћен је извештај ментора др Катарине Зељић и др Наташе Тодоровић-Раковић о урађеној докторској дисертацији Јелене Миловановић, под насловом: „Интерлеукин 8 и матриксне металопротеиназе 2 и 9 као маркери инвазивности у хормонски зависном карциному дојке“ и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Катарина Зељић, доцент Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Наташа Тодоровић – Раковић, научни сарадник Института за онкологију и радиологију Србије и др Марина Стаменковић-Радак, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација се састоји из поглавља: Сажетак (на српском и енглеском језику), Увод, Циљеви рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература. Дисертација је написана на 127 страна и садржи 17 слика, 41 табелу и 163 наслова у поглављу Литература који се адекватно наводе у тексту.

#### АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Предмет докторске дисертације је одређивање значаја и утицаја интерлеукина 8 и матриксних металопротеиназе 2 и 9 као маркера инвазивности у природном и клиничком току болести хормонски зависног карцинома дојке.

У поглављу УВОД разматрана су општа и савремена сазнања везана за научну област која је била предмет истраживања. У овом делу је кроз четири подналова дат садржајан преглед литературних података који се односе на карцином дојке и детаљна објашњења клиничко-патолошких параметара као и молекуларних биомаркера прогнозе и предикције карцинома дојке. У оквиру трећег подналова увода, дат је приказ хормонске терапије карцинома дојке, као и механизми јављања резистенције на хормонску терапију тамоксифеном. Последњи поднаслов увода садржи опис потенцијалних биомаркера прогнозе и предикције који се разматрају у дисертацији и то: интерлеукин 8 (IL8) и матриксне металопротеиназе 2 и 9 (MMP2, MMP9).

Поглавље ЦИЉЕВИ РАДА садржи јасно дефинисана три циља овог истраживања. Први циљ је било процењивање прогностичког и предиктивног значаја клиничко-патолошких параметара и одабраних биомаркера (IL8, MMP2, MMP9) код пацијенткиња са хормонски зависним карциномом дојке. Други циљ је било утврђивање потенцијалног постојања интеракција између ER, PR и HER2 као главних детерминанти карцинома дојке који имају утицаја на експресију одабраних биомаркера. Последњи циљ је било утврђивање евентуалног постојања спреге између одабраних биомаркера, што би могло допринети разумевању прогресије хормонски зависног карцинома дојке и објашњењу резистенције на хормонску терапију.

У оквиру поглавља МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ прецизно је дефинисана студијска група коју су чиниле пацијенткиње са дијагностикованим хормонски зависним карциномом дојке. Детаљно су описане примењене методе рада и коришћене експерименталне процедуре за одређивање концентрација интерлеукина 8 и матриксних металопротеиназа 2 и 9 у цитосолној фракцији хомогената ткива тумора ELISA есејем. За статистичку обраду података су коришћени непараметријски статистички тестови.

У поглављу РЕЗУЛТАТИ кандидат је изложио добијене резултате спроведеног истраживања. Утврђено је одсуство значајних разлика у експресији одабраних биомаркера између подгрупа пацијенткиња формираних на основу статуса рецептора. Значајна разлика у експресији IL8 је уочена између подгрупа пацијенткиња формираних на основу медијалне вредности MMP9. Експресија IL8 је била значајно повишена код пацијенткиња са вишим концентрацијама MMP9 у поређењу са пацијенткињама са нижим концентрацијама MMP9. Такође, уочено је постојање значајне позитивне корелације између концентрација IL8 и MMP9, док је значајна негативна корелација уочена између концентрација ER односно PR и IL8. Када је реч о матриксним металопротеиназама, није пронађено постојање корелације са концентрацијама хормонских рецептора.

Истакнуто је да су пацијенткиње, које нису примале адјувантну терапију, имале значајно дуже време преживљавања до појаве релапса у поређењу са пацијенткињама које су примале хормонску терапију. У оквиру групе пацијенткиња које нису примале адјувантну терапију, оне са мањом величином тумора и инвазивним дукталним карциномом су имале значајно дуже време преживљавања у односу на пацијенткиње са већим туморима и инвазивним лобуларним карциномом. У групи пацијенткиња које нису примале адјувантну терапију, оне са концентрацијама IL8 мањим од медијалне вредности су имале значајно дуже време преживљавања у односу на пацијенткиње са нивоима већим од медијане IL8. Такође, значајно дуже време преживљавања је било код пацијенткиња са фенотиповима IL8-MMP2- и IL8-MMP2+ у односу на пацијенткиње са IL8+MMP2- фенотипом. Поређењем преживљавања до појаве релапса пацијенткиња које нису примале адјувантну терапију груписаних у различите фенотипове на основу статуса рецептора и медијане IL8, у свим комбинацијама фенотипова пацијенткиње са IL8- статусом су имале мањи проценат релапса и дуже време преживљавања у односу на пацијенткиње са IL8+ статусом, без обзира на ER/PR/HER2 статус. Поређењем преживљавања до појаве релапса пацијенткиња које нису примале адјувантну терапију груписаних у различите фенотипове на основу статуса рецептора и медијане MMP2/MMP9, ни у једној комбинацији фенотипова није добијена статистички значајна разлика у дужини времена преживљавања.

У групи пацијенткиња које су примале хормонску терапију, оне са ER+ статусом су имале значајно дуже време преживљавања у односу на пацијенткиње са ER- статусом. Ни један од потенцијалних биомаркера, појединачно или комбиновано, није се показао као статистички значајан за предикцију одговора (ефикасност или резистенција) на хормонску терапију. Поређењем преживљавања до појаве релапса пацијенткиња које су примале хормонску терапију груписаних у различите фенотипове на основу ER/PR/HER2 статуса и медијане IL8, пацијенткиње са ER+IL8- и ER+IL8+ фенотиповима су имале значајно дуже време преживљавања у односу на пацијенткиње са ER-IL8+ фенотипом. Поређењем преживљавања до појаве релапса пацијенткиња које су примале хормонску терапију груписаних у различите фенотипове на основу статуса рецептора и медијане MMP2/MMP9, ни у једној комбинацији фенотипова није добијена статистички значајна разлика у дужини времена преживљавања.

У поглављу ДИСКУСИЈА, сходно задатим циљевима и представљеним резултатима, дат је упоредни преглед са литературним подацима. У дискусији се коментаришу добијени резултати и пореде се са подацима из литературе чији су аутори водећи истраживачи у овој области. У оквиру два подналова дато је исцрпно разматрање резултата који се односе на расподелу концентрација биомаркера у односу на клиничко-патолошке параметре и анализу узајамних односа концентрација биомаркера. У другом делу дискусије се критички и у

светлу актуелне литературе из области разматра прогностички и предиктивни значај потенцијалних биомаркера анализираних у овој докторској дисертацији.

У поглављу ЗАКЉУЧЦИ су истакнута најзначајнија сазнања добијена истраживањем у оквиру докторске дисертације. Закључено је да је од потенцијалних испитиваних биомаркера једино IL8 показао прогностички значај за праћење природног тока болести, те да би IL8 из ткива тумора могао бити маркер лоше прогнозе. Додатно, IL8 се показао као поузданији прогностички маркер у односу на ER/PR/HER2 статус код пацијенткиња које нису примале адјувантну терапију. Истовремено, статус ER је био поузданији предиктивни маркер одговора на хормонску терапију. Услед постојања значајне негативне корелације између концентрација хормонских рецептора и интерлеукина 8, закључено је да би експресија IL8 могла бити хормонски регулисана. Додатно, закључено је да HER2 нема утицаја на експресију проучаваних биомаркера (IL8, MMP2 и MMP9). Из уочене позитивне корелације између концентрација IL8 и MMP9 изведен је закључак о евентуалном постојању позитивне спреге између два наведена биомаркера која би могла допринети прогресији хормонски зависног карцинома дојке.

## **БИБЛИОГРАФИЈА**

Јелена Миловановић је публиковала 3 научна рада, учествовала са 3 саопштења на међународним научним скуповима и има 1 саопштење на скуповима националног значаја што укупно чини 7 библиографских јединица. Сви публиковани радови и саопштења су из уже научне области дисертације, а 6 библиографских јединица је проистекло из теме дисертације, од чега су 2 рада у часописима са СЦИ листе.

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

#### **Б1. Радови у часописима међународног значаја М21**

1. Todorović-Raković N, **Milovanović J**. Interleukin-8 in breast cancer progression. *J Cyt Inter Res* 2013; 33:563-570.

#### **Б1. Радови у часописима међународног значаја М23**

1. **Milovanović J**, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z. The prognostic role of interleukin-8 (IL-8) and matrix metalloproteinase -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in node - negative untreated breast cancer patients. *J BUON* 2013; 18:866-873.

#### **Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја М34**

1. Todorović-Raković N, Abu Rabi Z, **Milovanović J**, Vujasinović T, Nikolić-Vukosavljević D. The significance of interleukin-8 in untreated and tamoxifen treated estrogen receptor-positive postmenopausal primary breast cancer patients – long term follow up. *Eur J Cancer*, vol. 48, suppl. 5, Barcelona 2012.

2. **Milovanović J**, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z. The role of interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase -2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in breast cancer progression. *Eur J Cancer*, vol. 49, suppl. 2, Amsterdam 2013.

3. **Milovanović J**, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z. The positive feedback between interleukin 8 (IL8) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in hormone dependent breast cancer. *Eur J Cancer*, vol. 50, suppl. 5, Munich 2014.

#### **Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја М64**

1. **Milovanović J**, Todorović-Raković N, Abu Rabi Z, Nikolić-Vukosavljević D. The prognostic significance of interleukin-8 (IL-8) in node - negative breast cancer patients. 49. Канцеролошка недеља, Београд 2012.

#### **Радови и конгресна саопштења из уже научне области:**

#### **Б1. Радови у часописима међународног значаја М22**

1. Todorović-Raković N, **Milovanović J**, Nikolić-Vukosavljević D. TGF- $\beta$  and its coreceptors in cancerogenesis: an overview. *Biomark Med* 2011;5:855-863.

## МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу изложеног у овом извештају сматрамо да резултати кандидата Јелене Миловановић представљају оригиналан и значајан научни допринос у области молекуларне онкологије - карцинома дојке. Добијени резултати представљају допринос разумевању улоге и значаја које интерлеукин 8 и матриксне металопротеиназе 2 и 9 имају као потенцијални маркери инвазивности у хормонски зависном карциному дојке.

У изради дисертације, кандидат Јелена Миловановић је показала изузетан степен познавања основне научне проблематике, самосталност у постављању хипотеза и циљева и приступању експерименталним задацима. Током израде докторске дисертације, кандидат је применила адекватне методе истраживања и обраде добијених резултата, које је критички дискутовала уз исцрпне податке из литературе.

На основу свега наведеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације Јелене Миловановић под насловом: „Интерлеукин 8 и матриксне металопротеиназе 2 и 9 као маркери инвазивности у хормонски зависном карциному дојке“.

Београд, 24. 10. 2014.

Комисија:

---

др Катарина Зељић, доцент  
Универзитет у Београду- Биолошки факултет

---

др Наташа Тодоровић-Раковић, научни сарадник  
Институт за онкологију и радиологију Србије

---

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