

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМЛ.	12. 03. 2025		
Орг.јед.		Број	Знак
01	1652		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/16) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Анализа предикције матичности карцинома дојке и колона у третману хемиотерапеутицима применом алата математичког моделирања”, кандидата **Амре Рамовић Хамзагић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор др **Биљана Љујић**, редовни професор и коментор др **Марко Живановић**, виши научни сарадник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Анализа предикције матичности карцинома дојке и колона у третману хемиотерапеутицима применом алата математичког моделирања
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидаткиње Амре Рамовић Хамзагић под називом „Анализа предикције матичности карцинома дојке и колона у третману хемиотерапеутицима применом алата математичког моделирања” урађена је под менторством др Биљане Љујић, ванредног професора и коменторством др Марка Живановића, вишег научног сарадника. Ова докторска дисертација је написана на 79 страница и садржи 7 поглавља (Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература). Резултати су приказани кроз 3 табеле и 32 фигуре. Литература садржи 96 референци. У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу излаже релевантне информације, које се односе на туморско микроокружење, карцином дојке и дебелог црева, канцерске матичне ћелије, конвенционалне тестове у испитивању ефикасности антитуморских лекова, математички модел туморске прогресије, полистиренску микро- и нанопластику. Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве докторске тезе. Материјал и методологија су прецизно формулисани и одобрени приликом пријаве тезе. У поглављу дискусија детаљно су објашњени

результати истраживања, коментарисањем у односу на резултате претходно објављених истраживања.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања су биле комбинације маркера матичности код канцера колоне и дојке без и у третману комерцијалним хемиотерапеутицима, са или без присуства полистиренске пластике. Укупно експерименталних и контролних група је било 48. Резултати матичности су корелирани са резултатима ћелијске вијабилности и генске експресије. Методама математичког моделирања је понуђен најоптималнији начин детекције матичности тумора, тј. одабир једне од 16 могућих комбинација маркера.
1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:
У складу са постављеним хипотезама, студија је показала да конвенционални хемиотерапеутици могу и да промовишу пролиферацију канцерских матичних ћелија. Полистиренска нанопластика представља значајну ноксу у настанку малигног фенотипа. Имплементација математичког моделирања представља важан фактор у разумевању тумора и избору терапије.
1.5.Анализа примењених метода истраживања:
Истраживање је спроведено <i>in vitro</i> , на ћелијској линији хуманог канцера колоне (HCT-116), на ћелијској линији хуманог аденокарцинома дојке (MDA-MB-231) и здравој ћелијској линији фибробласта изолованих из плеуре (MRC-5). Ћелије су култивисане у стандардним условима култивације у присуству одређене комбинације хемиотерапеутика у клинички релевантној концентрацији (5-флуороурацила, леуковорина, иринотекана и оксалиплатине; односно доксорубицина, ендоксана, паклитаксела и доцетаксела). Ћелије су третиране полистиренским наночестицама величине 40nm. Након инкубације од 24 сата, 33 сата, 43 сата, 52 сата и 76 сати ћелије су сакупљене за анализу. Методом проточне цитометрије испитана је експресија различитих површинских маркера матичних ћелија. Праћење ћелијске вијабилности у реалном времену је обављено коришћењем <i>Real Time Cell Analyses xCelligence</i> RTCA на DP систему. Експресија гена је одређена реакцијом квантитативне ланчане полимеризације у реалном времену. На крају је примењен математички модел туморске прогресије. Резултати су анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20.
1.6.Анализа испуњености циља истраживања:
Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су испуњени сви циљеви истраживања. Одређена је комбинација маркера матичности која је оптималнија, посебно у корелацији са типом тумора и примењеном терапијом. RTCA метода праћења вијабилности је супериорнија у овој врсти испитивања од класичног МТТ теста. Показано је да варијације у тумору након терапије значајно утичу на промену метастатског потенцијала туморских ћелија односно њихову матичност. Потврђено је да полистиренска нанопластика повећава експресију маркера матичности, ако и да су методе математичког моделирања супериорније у односу на класичну анализу биолошких параметара.
1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
Анализом свих прикупљених података, изведени су следећи закључци: 1. Идентификовани маркери CD24, CD44,ALDH1 и ABCG2, повезани су са повећаном заступљеношћу канцерских матичних ћелија након третмана са 5-FU.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

2. Истраживање наглашава потенцијал вештачке интелигенције, посебно генетских алгоритама у предвиђању експресије маркера канцерских матичних ћелија.
3. Истраживање утицаја полистиренских наночестица дало је детаљнији увид у сложену динамику канцера као и потенцијалне ефекте загађења животне средине на канцер. Наночестице полистирена стимулисале су развој мање диференцираних ћелијских субпопулација унутар тумора, чиме су повећале ниво биолошке агресивности тумора.
4. Валидација машинског учења, као поузданог и корисног приступа, препоручује се за анализу великих биомедицинских података. Оваква истраживања побољшавају разумевање канцерских матичних ћелија и биологије канцера чиме се омогућава проналажење нових терапијских приступа и начина како комбиновати различите лекове ради побољшања терапијског учинка а смањења нежељених ефеката на здраве ћелије.

Кандидаткиња Амра Рамовић Хамзагић има два научна рада из доктората:

1. Ramovic Hamzagic A, et al. Modeling 5-FU-induced chemotherapy selection of drug-resistant cancer stem cell subpopulation. *Curr Oncol*. 2024; 31(3):1221-1234. M22
2. Ramovic Hamzagic A, et al. Machine Learning model for prediction of development of cancer stem cell subpopulation in tumor subjected to polystyrene nanoparticles. *Toxics*. 2024; 12(5):354. M21

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, на Универзитету у Крагујевцу извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације Амре Рамовић Хамзагић. Потврђено је да је докторска дисертација оригинална и да произилази из личног научног рада. Приликом цитирања референци и приликом навођења извора, поштована су сва академска правила. Подударане текста у највећем делу, који није последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури и односи се на претходно публиковане резултате истраживања која су имала исту или сличну методологију, као и на резултате који су проистекли из истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације. Највећи део подударанја је у делу Литература, сходно повезаности са овом дисертацијом, као и примењеној методологији, док су сва остала подударанја у опсегу до 12%. Овај извештај указује да је ова докторска дисертација оригинално научно дело кандидата Амре Рамовић Хамзагић.

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

Примењени математички модел може помоћи у интеграцији сложених и хетерогених података из различитих извора укључујући геномику, протеомику и транскриптомику. Ова интеграција може пружити свеобухватније разумевање основних механизма патофизиологије тумора. Такође, овај математички модел може помоћи у идентификацији кључних сигналних путева и молекула, који су укључени у регулацију вијабилности и апоптозе туморских ћелија, што може помоћи у развоју нових терапијских протокола у онкологији. Поред тога, математички модел би се могао користити за предвиђање одговора ћелија тумора на различите третмане и идентификовање потенцијалних комбинација лекова које би могле да побољшају њихову ефикасност. Коначно, математички модели се могу користити за симулацију понашања ћелија у тумору у различитим микроокружењима и предвиђање њиховог понашања *in vivo*.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација обухвата анализу предикције матичности два типа тумора током третмана хемиотерапеутицима применом математичког моделирања. Квалитет резултата је потврђен публикавањем два рада у међународним часописима категорије M21 и M22. Имајући

виду наведене чињенице, комисија сматра да су испуњени сви услови у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета за одбрану наведене докторске дисертације.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Анализа предикције матичности карцинома дојке и колоне у третману хемиотерапеутицима применом алата математичког моделирања”, кандидата **Амре Рамовић Хамзагић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Др Марина Газдић Јанковић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинска генетика

Председник комисије


Др Далибор Николић, виши научни сарадник
Факултет инжењерских наука Универзитета у
Крагујевцу

Машинско инжењерство, Примењена
информатика и рачунарско инжењерство

Члан комисије


Др Владимир Перовић, ванредни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду
Имунологија

Члан комисије