

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

|                        |      |       |          |
|------------------------|------|-------|----------|
| ПРИМЉЕНО: 13. 02. 2025 |      |       |          |
| Орг. јед.              | Број | Датум | Вредност |
| 05                     | 801  |       |          |

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-03-812/22) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Улога експресије **СОРВ2** и процеса апоптозе у настанку карцинома ендометријума”, кандидата **Бранка М. Андрића**, студента докторских академских студија Хумана репродукција и развој, за коју је именован ментор **Петар Арсенијевић, Професор**.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ  
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1.1. Наслов докторске дисертације:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Улога експресије <b>СОРВ2</b> и процеса апоптозе у настанку карцинома ендометријума</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Докторска дисертација Бранка Андрића је написана на 60 страница и садржи 2 слике, 30 табела, 27 графикана и 96 референци. Састоји се из више целина: Увод, Циљеви и методологија истраживања, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература. Дисертација је из научне области Медицина, ужа научна област Гинекологија и акушерство. Достављени текст је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације.           |
| 1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| У оквиру докторске дисертације испитивана је експресија гена <b>СОРВ2</b> и експресија гена <b>Bcl-2</b> , као битног фактора апоптозе. Узорковано је ткиво ендометријума пацијенткиња експерименталне групе које су оболеле од карцинома ендометријума и контролне групе пацијенткиња код којих је искључено постојање малигних и премалигних промена ендометријума. Испитивао се утицај поремећаја експресије ових гена на настанак карцинома ендометријума. |
| 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Једна од основних хипотеза овог истраживања била је одредити значај поремећаја експресије                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

гена за *COPB2* и гена за протеин *Bcl-2* у настанку карцинома ендометријума. Нарушавање процеса апоптозе, на шта је указао поремећај експресије *Bcl-2*, битан је фактор у развоју малигног процеса. Такође су и вредности експресије гена за *COPB2* нарочито у раним стадијумима карцинома пратиле вредности *Bcl-2*. Анализом експресије ова два гена утврђено је да имају значајан дијагностички потенцијал у раздвајању здравих од оболелих пацијенткиња. Ово сазнање води ка утврђивању граничних вредности које могу довести до настанка карцинома ендометријума. Имајући у виду наведене чињенице, Комисија сматра да су полазне хипотезе одговарајуће и да су испуњени предвиђени циљеви докторске дисертације.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру докторске дисертације примењене су савремене експерименталне методе. У студију су биле укључене пацијенткиње које су лечене ГАК КЦ „Крагујевац“ и које су испуњавале укључујуће критеријуме и нису имале искључујуће критеријуме. Подељене су у две групе. Експерименталну групу је чинило 40 пацијенткиња код којих је претходно потврђен карцином ендометријума експлоративном киретажом или оперативном процедуром-тотална хистеректомија са обостраном аднексектомијом. Након завршеног оперативног лечења на одељењу патологије узимао се део малигно измењеног ткива и похрањивао у течни азот. Ткиво пре тога није потапано у формалин. Код пацијенткиња које су чиниле експерименталну групу није узимана у обзир дубина инвазије карцинома, као ни постојање метастатских промена. Контролну групу су чиниле пацијенткиње код којих су након експлоративне киретаже хистопатолошки искључене премалигне и малигне промене ендометријума. Узорци који су узимани за контролну групу чували су се до пристизања хистопатолошких резултата, а за анализу су се користили само они који су испуњавали укључујуће критеријуме. Генетска обрада материјала је спроведена на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Из узорка (ендометријално ткиво) изоловала се рибонуклеинска киселина по принципу за изолацију РНК који се заснива на фенол/хлороформ реакцији. Потом се радила реверзна транскрипција (*RT-PCR*). По одмрзавању из ткива методом реверзне транскрипције квантитативног *PCR*-а оређивала се експресивност гена за *COPB2* и протеин *Bcl-2* у ћелијама ендометријалног ткива. За анализу генске експресије користиласе комплементарна ДНК као полазни молекул. Релативна квантификација генске експресије *COPB2* и *Bcl-2* добијена је у односу на експресију *GAPDH* („housekeeping gene“) у истом узорку као контрола. За анализу дијагностичког потенцијала примењена је стандардна метода анализа ROC криве. За одређивање величине узорка коришћен је софтвер G\*Power 3.0.10. Статистичка обрада података урађена је у програму *IBM SPSS Statistics* верзија 21. Наведене методе се сматрају опште прихваћеним и савременим у научним истраживањима. Методе су прецизне, тачне и поновљиве због чега се добијени резултати сматрају прихватљивим. У складу са тиме, сматрамо да су све методе адекватне и одговарајуће за постизање циљева ове докторске дисертације.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ ове студије је био да се анализира поремећај регулације апоптозе преко експресије гена за протеин *Bcl-2*, експресије гена за *COPB2*, као и да се утврди њихова повезаност са процесом настанка карцинома ендометријума. Применом Ман-Витнијевог У теста утврђено је да постоји статистички значајна разлика у вредностима експресије гена *COPB2* и *Bcl-2* између пацијенткиња са карциномом ендометријума и без карцинома. У даљем раду користила се РОЦ крива за испитивање дијагностичког потенцијала ова два гена. За оба гена је приказан значајан дијагностички потенцијал у раздвајању пацијенткиња оболелих од карцинома и здравих пацијенткиња, с тим што је дијагностички потенцијал *COPB2* гена специфичнији.

#### 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<sup>1</sup>, категорија):

<sup>1</sup>Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Најважнији резултати истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације су садржани у следећим закључцима:

1. Вредности релативне експресије гена *COPB2* и *Bcl-2* су снижене у почетним стадијумима карцинома ендометријума.
2. Поремећај експресије гена *COPB2* и *Bcl-2* нарушава процес апоптозе и може утицати на настанак карцинома ендометријума.
3. Одређивање граничне вредности експресије *COPB2* и *Bcl-2* би могло утицати на ток и исход лечења код појединих група пацијенткиња.
4. Молекуларне промене које се догађају на ћелијском нивоу и које доводе до поремећаја ћелијске хомеостазе морају се уврстити у неке будуће протоколе дијагностиковања и лечења карцинома ендометријума.

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у једном оригиналном научном раду који је објављен у часопису индексираном на SCI листи:

1. Andrić B, Cvetković D, Blagojević S, Stanković M, Kokošar N, Sretenović D. Expression Analysis of COPB2 and Bcl-2 in Early Stages of Endometrial Carcinoma. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2023; 50(12): 254. doi: 10.31083/j.ceog5012254. M23.

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 Бранка Андрића. 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, произилази из личних имена, 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 подудараности је у делу Литература, сходно повезаности са овом дисертацијом, као и примењеној методологији, док су сва остала подудараности у опсегу до 1%. Овај извештај указује да је ова докторска дисертација оригинално научно дело кандидата Бранка Андрића.

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

Рано откривање карцинома ендометријума кључно је за успешно излечење пацијенткиња. Адекватан скрининг тест за детекцију карцинома ендометријума који је укључен у стандардну клиничку праксу тренутно не постоји, због чега постоји потреба за откривање нових начина дијагностиковања овог малигнитета. Регулаторни механизми укључени у процес апоптозе испитивани у овој дисертацији играју битну улогу у настанку карцинома и код појединих малигнитета се могу користити као прогностички параметар за постојање метастаза, стопу преживљавања или као помоћ при одређивању терапије-генска терапија. Резултати ове студије би могли пронаћи клиничку примену у терапији пацијенткиња које сеодлуче на лечење у сврху задржавања фертилности. Овим пацијенткињама се бави посебна гинеколошка грана, онкофертилитет, која мултидисциплинарним приступом и конзилијарним одлукама покушава да очува фертилитет пацијенткиња. Међутим, и поред значајног напретка медицине и дијагностичких процедура, некада није једноставно донети одлуку о даљем лечењу.

Испитивање поремећаја на ћелијском нивоу, нарушавање хомеостазе и диференцијације ћелије, ново је поље које би могло помоћи у лечењу и праћењу пацијенткиња. Ово истраживање наводи да би у будућности требало тражити одговоре на молекуларном нивоу. Преломне вредности експресије *CORV2* могу бити водич да се пронађу и други био-маркери који удружени могу помоћи у дијагностиковању и персонализованом лечењу појединих пацијенткиња. Ова студија је показала да се молекуларне промене које се догађају на ћелијском нивоу и које доводе до поремећаја ћелијске хомеостазе морају уврстити у неке будуће протоколе дијагностиковања и лечења карцинома ендометријума.

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

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Бранка Андрића под називом „Улога експресије *CORV2* и процеса апоптозе у настанку карцинома ендометријума” у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

## 2. ЗАКЉУЧАК

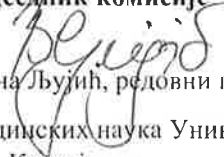
На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Улога експресије *CORV2* и процеса апоптозе у настанку карцинома ендометријума”, кандидата **Бранка М. Андрића**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

  
Чланови комисије:

Проф. др Зоран Протрка, редовни професор  
Факултет Медицинских наука Универзитет у  
Крагујевцу

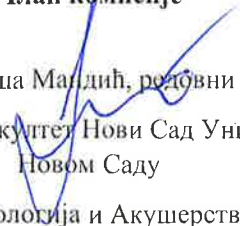
Гинекологија и Акушерство

Председник комисије

  
Проф. др Биљана Љуџић, редовни професор  
Факултет Медицинских наука Универзитет у  
Крагујевцу

Медицинска Генетика

Члан комисије

  
Проф. др Аљоша Мандић, редовни професор  
Медицински Факултет Нови Сад Универзитет у  
Новом Саду

Гинекологија и Акушерство

Члан комисије