

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 12. априла 2024. године, на основу молбе ментора, др Александре Кораћ, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду и др Отилије Кета, научног сарадника Института за нуклеарне науке „Винча“-Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Владане Д. Петковић**, стручног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“-Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду, под насловом: **„Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену“**, у саставу:

1. др Бато Кораћ, ванредни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет и научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију,

2. др Снежана Пајовић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча“-Институт од националног значаја за Републику Србију и редовни професор, Универзитет у Нишу-Медицински факултет,

3. др Милош Ђорђевић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча“-Институт од националног значаја за Републику Србију.

Веће научних области природних наука је на седници, одржаној 29. 6. 2017. године донело одлуку да даје сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Научно-наставном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Владане Д. Петковић** под насловом **„Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену“**, урађена је у Лабораторији за молекуларну биологију и ендокринологију Института за нуклеарне науке „Винча“-Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Радиосензитивност хуманог генома“ (ОН 173046), затим пројекта број 451-03-47/2023-01/200017 финансираног од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација, као и у оквиру међународног пројекта ENSAR2 и Grande Rilevanze у склопу сарадње са INFN-LNS из Катаније (Италија).

Докторска дисертација написана је на 138 страна, од чега је нумерисано 125 страна, и садржи 47 слика и 9 табела. На уводним непагинираним странама (13 страна) се налазе:

Насловне стране на српском и енглеском језику, Листа ментора и чланова комисије, Изјава захвалности, Сажети докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област и Ужа научна област), Листа скраћеница и Садржај. Нумерисани текст у дисертацији подељен је на осам поглавља: **Увод** (26 страна), **Циљ истраживања** (2 стране), **Материјал и методи** (17 страна), **Резултати** (51 страна), **Дискусија** (10 страна), **Закључци** (1 страна), **Литература** (13 страна). Дисертација укључује **175** литературних цитата који су исправно назначени у тексту. Садржај и текст дисертације чине и прилози (5 страна): Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

У поглављу **УВОД**, кандидаткиња **Владана Д. Петковић** је кроз четири потпоглавља која су поткрепљена са шест илустрација, дала детаљан и систематичан преглед података из научне литературе који описују релевантна сазнања повезана са предметом истраживања докторске дисертације. У почетном делу **УВОДА** представљени су ефекти јонизујућег зрачења на ћелије, као и примена овог зрачења у терапији канцера. Затим су изложени механизми ћелијског одговора на ДНК оштећења, а потом је било речи о туморима плућа и дојке као најчешћим типовима канцера који се срећу у светској популацији.

У оквиру **првог потпоглавља Јонизујуће зрачење** кандидаткиња најпре износи податке из литературе о врстама јонизујућег зрачења и ефектима које фотонско и честично зрачење остварује у биолошким системима. Дат је преглед основних физичких особина зрачења попут количине апсорбоване дозе, брзине дозе, као и линеарног трансфера енергије (густине јонизујућег зрачења) и релативне биолошке ефективности која се користи за поређење ефеката честичног зрачења у односу на фотоне. Истакнуто је да биолошки ефекти зрачења настају као последица оштећења на ДНК молекулу. Уследио је опис оштећења која настају као последица директних и индиректних ефеката јонизујућег зрачења. Описан је ефекат сакупљача слободних радикала који доводе до смањења индиректних ефеката зрачења и тако остварују радиопротективно дејство.

Потпоглавље **Радиотерапија** садржи детаљан опис ћелијских процеса који чине основ радиотерапије. Описана је улога фотонског зрачења које се доминантно примењује у радиотерапији, као и зрачења протонима и јонима угљеника (хадронима) којима се постиже ефикаснија испорука дозе туморима, али и виши ниво заштите околног ткива. Посебан осврт био је на физичке карактеристике зрачења хадронима – дистрибуцију дозе у оквиру Брагове криве, као и предности које зрачење јонима угљеника остварује у односу на протоне, попут веће радиобиолошке ефективности и боље контроле раста у случају радиорезистентних тумора.

У потпоглављу **Одговор ћелија на оштећења ДНК – ДДР сигнална каскада** кандидаткиња је дала приказ сложене мреже сигналних путева ДДР који обухватају низ протеина и протеинских киназа које препознају оштећења на ДНК и покрећу механизме за њихову поправку, регулишу ћелијски циклус и ћелијску смрт. Када је реч о оштећењима на ДНК, посебан осврт био је на дволанчаним оштећењима и улози γ -H2AX у сигнализацији ДНК поправке. Затим је дат преглед сигналних путева поправке ДНК молекула – нехомолог спајања крајева (NHEJ) и хомологе рекомбинације (HR), регулације ћелијског циклуса и процеса ћелијске смрти – апоптозе.

У потпоглављу *Канцери плућа и дојке* на основу података из литературе, изнет је детаљан опис учесталости ових типова канцера у светској популацији и најчешћих узрока који доводе до настанка болести. Дат је преглед основних типова канцера плућа и дојке, морфолошких особина и најчешћих генетских мутација које се доводе у везу са настанком болести, а наведени су и неки од актуелних приступа у терапији зрачењем.

С обзиром на наведене податке из литературе, као и на то да савремени приступ у терапији канцера подразумева примену зрачења протонима и јонима угљеника која имају већу ефикасност у контроли туморског ткива у односу на конвенционално зрачење, али и чињеницу да не постоји довољно података о механизмима на које зрачење остварује биолошке ефекте у ћелијама, кандидаткиња је у поглављу **ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА**, прецизно дефинисала следеће циљеве тезе: одређивање нивоа радиоосетљивости MCF-7 и HTB177 ћелија након зрачења конвенционалним γ -зрацима, као и након озрачивања терапијским протонима и јонима угљеника у присуству или одсуству сакупљача слободних радикала; квантитативна и квалитативна анализа дволанчаних ДНК прекида насталих након озрачивања γ -зрацима, протонима и јонима угљеника, у присуству или одсуству сакупљача слободних радикала; праћење утицаја наведених типова зрачења на пропацију ћелија кроз ћелијски циклус у присуству или одсуству сакупљача слободних радикала, као и анализа промене релативне експресије протеина укључених у регулацију ћелијског циклуса и ћелијску смрт по типу апоптозе; анализа експресије протеина који учествују у ћелијском механизму ДДР након озрачивања γ -зрацима, протонима и јонима угљеника у присуству или одсуству сакупљача слободних радикала.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ** садржи детаљан опис дизајна експеримента који представља основ докторске дисертације, као и свих коришћених експерименталних метода. На почетку су дати подаци о материјалу – хемикалијама, пуферима, антителима и ћелијским линијама коришћеним у овој студији. Затим су наведени методи у оквиру тринаест потпоглавља.

У првом потпоглављу *Гајење ћелија у култури* наведени су услови у којима су гајене хумане канцерске ћелијске линије аденокарцинома дојке MCF-7 и неситноћелијског карцинома плућа HTB177. Друго потпоглавље *Синхронизација ћелија* садржи информације о синхронизацији ћелијске популације изгладњивањем, која је послужила како би се ћелије привремено зауставиле у истој, G0/G1 фази ћелијског циклуса са циљем да се постигну униформни експериментални услови.

У трећем потпоглављу *Бојење трипан плавим* образложено је коришћење овог метода за одређивање броја ћелија у узорку, што је послужило за прављење ћелијских суспензија одређених густина. У следећим потпоглављима, четвртм (*Третман сакупљачима слободних радикала*) и петом (*Тестови вијабилитета*) описани су третмани ћелија растућим концентрацијама ДМСО и глицерола, у циљу одређивања оптималних концентрација ових агенаса за комбиновани третман зрачењем, као и тестови којима је одређивана њихова цитотоксичност.

Шесто потпоглавље *Услови зрачења* садржи детаљан опис озрачивања ћелија нискојонизујућим γ -зрацима, као и високојонизујућим зрачењем протонима и јонима угљеника, док је у седмом (*Тест клоногености*) описана анализа ћелијског преживљавања и радиобиолошких параметара након озрачивања γ -зрацима, протонима и јонима угљеника, у присуству или одсуству ДМСО и/или глицерола као сакупљача слободних радикала.

У осмом потпоглављу *Прерачунавање степена заштите* представљен је метод за рачунање степена заштите у присуству ДМСО и/или глицерола, у циљу процене заштитног ефекта сакупљача слободних радикала у озраченим ћелијама.

Девето поглавље *Прерачунавање директних ефеката зрачења* садржи детаљне податке о примени математичке формуле за израчунавање максималне протективне фракције ДМСО, која служи за одређивање удела директних и индиректних ефеката зрачења.

Десето поглавље *Имуноцитохемијско обележавање протеина* даје опис начина припреме узорака за анализу дволанчаних прекида након примењених третмана, а подразумева имуноцитохемијско обележавање γ H2AX који се користи као маркер ове врсте ДНК оштећења.

Једанаесто поглавље *Проточна цитофлуориметрија* садржи преглед припреме узорака за анализу ћелијског циклуса након зрачења и/или претретмана одабраним концентracијама ДМСО, док је у дванаестом описан начин припреме узорака након зрачења и/или претретмана растворима ДМСО, ради анализе релативне експресије протеина ДДР сигналног пута.

У тринаестом поглављу *Статистичка анализа података* наведени су и описани статистички тестови коришћени за обраду експерименталних резултата.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** је подељено у два потпоглавља, а резултати су приказани графички, табеларно и илустративно.

У првом потпоглављу *Ефекти ниско јонизујућег зрачења: ^{60}Co γ -зраци* утврђено је да ћелије MCF-7 и HTB177 након зрачења γ -зрацима испољавају особине радиорезистентних ћелијских линија, док је претретман растворима ДМСО и глицерола довео до пораста преживљавања и смањења вредности радиобиолошких параметара у односу на ћелије које су само озрачене. Степен заштите прерачунат за ДМСО и глицерол показао је да ДМСО има бољи протективни ефекат у односу на глицерол. Из тог разлога је ДМСО послужио за процену удела директних ефеката зрачења у ћелијама MCF-7 и HTB177. Приказани резултати указују на знатно нижи проценат директних у односу на индиректне ефекте γ -зрачења, што је уочено у обе ћелијске линије. Анализа нивоа γ H2AX показала је да непосредно након зрачења долази до пораста броја дволанчаних ДНК оштећења у односу на контролу, док повећан ниво ових оштећења на дужим временским тачкама указује на постојање заосталих ДНК прекида. Такође, претретман растворима ДМСО и глицерола је смањио број оштећења у односу на само зрачење у обе ћелијске линије. У наставку су представљени резултати анализе ћелијског циклуса и релевантних протеина који учествују у одговору на ДНК оштећења. У ћелијама MCF-7 уочава се повећање S и смањење G2/M фазе у односу на контролу, док је у ћелијама HTB177 уочен застој у G1 фази. Такође, на основу резултата се уочава да γ -зрачење није довело до значајног пораста subG1 фазе ћелијског циклуса у испитиваним ћелијама, што је потврђено на основу релативне експресије $\text{Wax}/\text{Vcl-2}$ која није била повишена. Релативна експресија протеина ДНК репарације показала је да се у одговору на зрачење у MCF-7 ћелијама покреће HR, док је у присуству дволанчаних ДНК прекида у HTB177 ћелијама активиран NHEJ сигнални пут.

У почетном делу другог потпоглавља *Ефекти високо јонизујућег зрачења: протони и јони угљеника* наводе се резултати анализе ефеката протона и јона угљеника на преживљавање MCF-7 и HTB177 у присуству/одсуству ДМСО као сакупљача слободних радикала. Смањење ћелијског преживљавања уочава се након озрачивања са оба тестирана зрачења у односу на ниво преживљавања након γ -зрачења, услед чега долази до промене радиобиолошких

параметара и повећања осетљивости ћелија на зрачење. Уочава се да су јони угљеника показали већу ефикасност у инхибицији ћелијског преживљавања у односу на протоне, што се може видети кроз смањење SF2 и повећање D₁₀ параметара. Уочава се да је ДМСО испољио протективни ефекат и довео до повећања ћелијског преживљавања након озрачивања хадронима, али у мањој мери него код γ -зрачења. Анализа степена заштите ДМСО показала је да је овај агенс подједнако ефикасан у заштити од индиректних ефеката зрачења у ћелијама MCF-7 и HTB177. На основу резултата израчунавања удела директних ефеката зрачења уочава се да у присуству ДМСО протони и јони угљеника имају скоро подједнак ниво директних и индиректних ефеката зрачења у испитиваним ћелијама. Анализа дволанчаних ДНК прекида показала је да након примењених типова зрачења настаје висок број оштећења, која се задржавају изнад контролних вредности и након дужег времена. Такође, број оштећења изазваних протонима и јонима угљеника се није значајно разликовао, као ни између ћелијских линија. Ефекат који је ДМСО остварио, у виду смањења броја дволанчаних ДНК прекида у односу на само зрачење, није био изразит као што је то уочено након озрачивања фотонима. У наставку овог потпоглавља дати су резултати анализе ћелијског циклуса и релевантних протеина који учествују у његовој регулацији и поправци ДНК оштећења. На основу резултата уочава се да јони угљеника доводе до акумулације ћелија у subG1 фази ћелијског циклуса у односу на контролу. Зрачење протонима је у MCF-7 довело до застоја у G1 фази, док се код HTB177 ћелија бележи пораст subG1 фазе. Анализа релативне протеинске експресије показала је да се након озрачивања протонима и јонима угљеника активирају протеини NHEJ сигналног пута за поправку ДНК оштећења. Такође, испитиване ћелије су одговориле на зрачење јонима угљеника снажном активацијом апоптозе и повишеним нивоом експресије Bax/Bcl-2, за разлику од протона код којих овај тип ћелијске смрти није био детектован у значајној мери.

Поглавље **ДИСКУСИЈА** састоји се од неколико целина у којима је кандидаткиња добијене резултате дискутовала у контексту релевантних података из литературе.

У првом делу указано је да с обзиром на све већу учесталост карцинома плућа и дојке у светској популацији, постоји потреба да се испита ефикасност зрачења протонима и јонима угљеника на овим типовима канцерских ћелија. Резултати ове студије су показали да испитиване ћелије припадају групи радиорезистентних ћелијских линија, са тим да зрачење протонима и јонима угљеника повећава радиоосетљивост обе ћелијске линије. Резултати показују да је радиоосетљивост ћелија канцера дојке и плућа већа након озрачивања јонима угљеника у поређењу са протонима, што је у сагласности са литературним подацима.

У наставку, кандидаткиња наводи да се резултати клоногеног преживљавања могу довести у везу са динамиком поправке дволанчаних ДНК оштећења, те да се висок ниво ових оштећења, добијен након зрачења протонима и јонима угљеника може довести у везу са смањеним клоногеним преживљавањем. На основу података из литературе, који указују на формирање сложених ДНК оштећења након зрачења високо јонизујућим зрачењем, као и морфолошких карактеристика γ H2AX фокуса, може се закључити да сложеност ДНК оштећења утиче на ниво ћелијског преживљавања.

Затим је уследила дискусија о значају експеримената *in vitro* за поређење са компјутерским симулацијама ефеката зрачења. Наведени су различити компјутерски програми који користе резултате биолошких мерења попут клоногеног преживљавања и нивоа γ H2AX фокуса за проверу својих прорачуна. У циљу валидације ових модела, посматрани су директни ефекти зрачења који су постигнути у експерименталним мерењима у присуству сакупљача

слободних радикала. Резултати мерења су показали да је већи удео директних ефеката зрачења присутан код зрачења протонима и јонима угљеника у поређењу са γ -зрацима, што се може повезати са већом густином енергије коју високојонизујуће зрачење предаје материји.

Кандидаткиња затим дискутује биолошки одговор MCF-7 и HТВ177 ћелија на примењене третмане. Анализа ћелијског циклуса и протеинских маркера ДДР одговора указује на активацију различитих механизма поправке ДНК оштећења након γ -зрачења. Такође, показано је да је NHEJ главни сигнални пут за поправку ДНК у обе ћелијске линије након зрачења протонима и јонима угљеника. Зрачење јонима угљеника, које је показало већу радиобиолошку ефективност и изазвало пораст резидуалних ДНК оштећења, subG1 фазе ћелијског циклуса и нивоа апоптозе, указује на настанак сложених ДНК оштећења која смањују ниво ћелијског преживљавања у односу на протоне у испитиваним ћелијама.

На крају овог поглавља кандидаткиња дискутује чињеницу да су проучавања ефеката зрачења протонима и јонима угљеника, који су још увек у фази клиничких испитивања, посебно значајна ради стицања више сазнања о биолошком одговору на зрачења тежим јонима. Такође, развој компјутерских програма за моделовање ефеката зрачења, попут апликације "molecularDNA" у оквиру пакета Geant4-DNA, обезбедио је могућност симулација директне фазе озрачивања, а тиме и њену валидацију методима из ове тезе.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидаткиња на основу добијених резултата, у контексту постављених циљева истраживања, формулише закључке докторске дисертације.

Зрачење протонима и јонима угљеника доводе до повећања радиосетљивости ћелија MCF-7 и HТВ177, које припадају радиорезистентним ћелијским линијама. Већу радиобиолошку ефикасност су показали јони угљеника у односу на протоне, што ове типови зрачења чини добрим кандидатима за третман радиорезистентних канцера.

Виша ефикасност јона угљеника у односу на протоне, која је приказана на основу анализе ћелијског преживљавања, ћелијског циклуса и релативне експресије протеина ДДР сигналног пута, може се објаснити настанком сложених ДНК оштећења.

Претретман сакупљачима слободних радикала попут ДМСО у комбинацији са зрачењем показао је да ДМСО има добар радиопротективни ефекат, који остварио кроз повећање ћелијског преживљавања и смањење броја доланчаних ДНК оштећења. Овим су постигнути услови за праћење директних ефеката зрачења. Слабији протективни ефекат ДМСО је имао након зрачења протонима и јонима угљеника у односу на γ -зрачења, што се може објаснити већим утицајем директних ефеката високојонизујућег зрачења.

Као генерални закључак, може се издвојити да наведени експериментални услови омогућавају поређење биолошког одговора канцерских ћелијских линија и рачунарских симулација, које су неопходне ради унапређења постојећих терапијских протокола и повећања ефикасности радиотерапије. Кандидаткиња даје и ширу перспективу коришћења резултата дисертације у циљу валидације резултата са најновијим Монте Карло математичким симулацијама апликацијом "molecularDNA" из алата Geant4-DNA.

У последњем поглављу **ЛИТЕРАТУРА**, наведено је **175** релевантних библиографских јединица, које су коришћене за писање ове докторске дисертације. Литература је на адекватан начин цитирана у тексту и наведена.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Радови у часописима међународног значаја

Радови у међународном часопису од изузетне вредности (M21a)

1. **Petković VD**, Keta OD, Vidosavljević MZ, Incerti S, Ristić Fira AM, Petrović IM. 2018. Biological outcomes of γ -radiation induced DNA damages in breast and lung cancer cells pretreated with free radical scavengers. *Int J Radiat Biol.* 95:274–285. DOI: [10.1080/09553002.2019.1549753](https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1549753)
<https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1549753>

Рад у истакнутом међународном часопису (M22)

1. Ristic-Fira AM, Keta OD, **Petković VD**, Cammarata FP, Petringa G, Cirrone PGA, Cuttone G, Incerti S, Petrović IM. 2020. DNA damage assessment of human breast and lung carcinoma cells irradiated with protons and carbon ions. *J Radiat Res Appl Sci.* 13:672–687. DOI: 10.1080/16878507.2020.1825035
<https://doi.org/10.1080/16878507.2020.1825035>

Радови у истакнутом националном часопису (M52)

1. **Petković V**, Keta O, Bulat T, Todorović D, Cirrone GAP, Romano F, Marchese V, Cuttone G, Petrović I, Ristić-Fira A. Analyses of apoptotic and cell cycle protein expression in non-small lung cancer cells: effects of proton and carbon ion irradiations. *LNS Activity Report 2014.* 2016;233-234.
2. Keta O, Bulat T, Todorović D, **Petković V**, Cirrone GAP, Romano F, Marchese V, Cuttone G, Ristić-Fira A, Petrović I. Radiobiological analysis of human lung adenocarcinoma cells after irradiations with protons and carbon ions. *LNS Activity Report 2014.* 2016;231-232.
3. **Petković V**, Keta O, Todorović D, Petringa G, Pisciotta P, Cirrone GAP, Cuttone G, Ristić-Fira A, Petrović I. Direct effects of protons and carbon ions in non-small lung cancer cells, *INFN-LNS Activity Report 2015/2016;* 257-258.

Конгресна саопштења на научним скуповима

Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33)

1. **Petković V**, Keta O, Vojinović N, Incerti S, Petrović I, Ristić-Fira A. Radioprotective effect of DMSO and Glycerol in human non-small cell lung cancer irradiated with gamma rays. Paper presented at the Proceedings of the 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry: Physical Chemistry 2016, Belgrade, 26-30 September 2016;1:447-450.

Предавање по позиву са међународног скупа штампано у изводу (M32)

1. **Petković V**, Keta O, Deljanin M, Brown JMC, Incerti S, Petrović I, Ristić-Fira A. DMSO pre-treatment of MCF-7 breast cancer cells for evaluation of the effects of gamma rays and carbon ions. VI Congress: Challenges in Redox Biology, September 28th – 30th, 2018, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, pp. 44, invited lecture.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

1. **Petković V**, Keta O, Vidosavljević M, Petrović I, Ristić-Fira A. Direct effects of γ -rays in MCF-7 breast cancer cells. Paper presented at the Proceedings of the 7th Conference of Serbian Biochemical Society with international participation, Belgrade, 10th November 2017; 1:189-190.
2. Ristić-Fira A, Keta O, **Petković V**, Cirrone GAP, G. Petringa, Cuttone G, Petrović I. On formation of DNA double strand breaks after irradiation of human malignant cells with therapeutic proton and carbon ion beams. 7th International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD2019). June 10th-14th, 2019, Herceg Novi, Montenegro, Book of Abstracts, pp 364.
3. Petrović I, Incerti S, **Petković V**, Keta O, Cirrone GAP, Petringa G, Cuttone G, Ristić-Fira A. Radiobiological validation of the GEANT4-DNA simulation toolkit through evaluation of DNA DSBs. 7th International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD2019). June 10th-14th, 2019, Herceg Novi, Montenegro, Book of Abstracts, pp. 365.
4. **Petković V**, Keta O, Cammarata F, Petringa G, Cirrone GAP, Cuttone G, Incerti S, Petrović I, Ristic-Fira A. Response of non-small lung cancer cells to proton and carbon ion irradiations. ICR2019, the 16th International Congress of Radiation Research, Manchester, UK, August 25th-29th, Book of Abstracts.
5. Petrović I, Incerti S, **Petković V**, Keta O, Cirrone GAP, Petringa G, Cuttone GAP, Ristić-Fira A. Assessment of DNA DSBs for the Validation of the GEANT4-DNA Simulation Toolkit. NUSPRASEN Workshop on Nuclear Science Applications, 25-27 November, 2019, Helsinki, Finland, Book of Abstracts, pp. 31.
6. Ristić-Fira A, Keta O, **Petković V**, Cirrone GAP, Petringa G, Cuttone G, Incerti S, Petrović I. Impact of Charged Particle Exposure on DNA Double-Strand Break Generation in Human Cancer Cells. NUSPRASEN Workshop on Nuclear Science Applications, 25-27 November, 2019, Helsinki, Finland, Book of Abstracts, pp. 32.
7. Keta O, Petković V, Cirrone GAP, Petringa G, Cuttone G, Incerti S, Petrović I, Ristić-Fira A. HADrons on MAlignat Cells - HADMAC experiment at INFN-LNS: Assessment of DNA DSBs after proton and carbon ion irradiations. ENSAR2 Town Meeting, February 10th to 14th 2020 in Athens (Greece).
8. Petković V, Keta O, Cammarata F, Petringa G, Cirrone GAP, Cuttone G, Petrović I, Ristić-Fira A. Direct and indirect effects of proton and carbon ion irradiations on breast adenocarcinoma cells. ERRS 2022, 47th Annual Meeting of the European Radiation Research Society, Catania, Italy, September 21th-24th, Book of Abstracts, pp. 208-209.

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и резултата у Извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације **„Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену“**, аутора **Владане Д. Петковић**, подударање текста износи 16%. Детаљном анализом добијеног Извештаја утврђено је да је подударање са једног извора било 2%, са два 1%, а у свим преосталим случајевима мање од 1%. Уочене подударности текста односе се на коришћење термина на насловној страни дисертације, назива институција, личних имена, научних звања и афилијација чланова комисије и аутора, текста захвалнице и назива области. Остало подударање се односи на коришћење рутинских експерименталних метода и процедура, библиографских података о коришћеној литератури, као и коришћење кратких фраза, уобичајених у научним радовима, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“ број 201/18).

На основу свега изнетог, Извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Владане Д. Петковић**, под насловом **„Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација **Владане Д. Петковић**, под насловом „**Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену**“, представља оригиналну студију о утицају јонизујућег зрачења на одабране малигне ћелије са посебним освртом на биолошки одговор и терапијску примену. Комисија констатује да је тема дисертације оригинална, а дефинисани циљеви, методолошки приступ и добијени резултати представљају значајан допринос у области како биологије канцера тако и радиобиологије.

Комисија посебно жели да истакне да је тема зрачења данас изузетно актуелна не само у терапеутске сврхе већ и због ефеката зрачења на ћелије и геном (ДНК) у акцидентима и свемирским путовањима. Изузетност ове дисертације представља и чињеница да омогућава поређење биолошког одговора канцерских ћелија и рачунарских симулација, које су неопходне ради унапређења постојећих терапијских протокола и повећања ефикасности радиотерапије. У ери машинског учења и AI технологија, ови резултати имају велики практичан значај.

Имајући у виду све наведено и значај постигнутих резултата, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду, да прихвати овај Извештај и одобри **Владани Д. Петковић** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Директни ефекти ниско и високо јонизујућег зрачења на одабране хумане малигне ћелијске линије: биолошки одговор и утицај на терапијску примену**“.

У Београду, 12. 4. 2024. године

КОМИСИЈА:

др Бато Кораћ, ванредни професор,
Универзитет у Београду-Биолошки факултет
и научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
-Институт од националног значаја за Републику Србију

др Снежана Пајовић, научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча“
-Институт од националног значаја за Републику Србију
и редовни професор,
Универзитет у Нишу-Медицински факултет

др Милош Ђорђевић, научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча“
-Институт од националног значаја за Републику Србију