

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-3II, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prognostički i prediktivni značaj polimorfizama i ekspresije gena za proteine uključene u transport i metabolizam citarabina i antraciklina i regulaciju apoptoze u akutnoj mijeloidnoj leukemiji odraslih“

kandidata dr Zlatka Pravdića, zaposlenog u Klinici za hematologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor je prof. dr Nada Suvadžić-Vuković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ana Vidović, profesor Medicinskog fakulteta Univ. u Beogradu
2. Prof. dr Marija Plješa Ercegovac, profesor Medicinskog fakulteta Univ. u Beogradu
3. Doc. dr Mirjana Mitrović, docent Medicinskog fakulteta Univ. u Beogradu
4. N. Sav. dr Sonja Pavlović, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univ. u Beogradu
5. Prof. dr Aleksandar Savić, profesor Medicinskog fakulteta Univ. u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Zlatka Pravdića napisana je na ukupno 68 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 tabela i 28 dijagrama. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak publikovanih radova iz teze, biografiju kandidata i zahvalnice.

U **Uvodu** je definisana akutna mijeloidna leukemija (AML) uz navođenje incidencije pojavljivanja, etiološke činioce i patogenezu nastanka AML. Prikazan je i kratak istorijat razvoja dijagnostike i lečenja. Jasno i detaljno su opisani način postavljanja dijagnoze AML, njena klasifikacija i stratifikacija na grupe rizika. Takođe je detaljno opisano lečenje AML, koje uključuje prikaz lekova, njihovih mehanizama dejstva, transporta, metabolizma i nastanka rezistencije na njihovu primenu.

Naglašen je značaj ispitivanja farmakogenetskih i farmakotranskriptomskih markera u AML. Pritom, za svaku klasu lekova za AML, prikazani su potencijalni farmakogenetski i farmakotranskriptomski markeri bitni kako za njihovo dejstvo tako i za pojavu rezistencije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja uticaja prisustva polimorfizama u genima *SLC29A1*, *DCK*, *ABCBI*, *GSTMI* i *GSTT*, kao i ekspresije *ABCBI*, *BCL2* i *BAX* na stopu i dužinu kompletne remisije bolesti (KR), stope rane smrtnosti, primarne refraktarnosti i relapsa, kao i na dužine perioda od postizanja KR do pojave relapsa i mere preživljavanja: bez bolesti (DFS – *disease free survival*), bez događaja (EFS – *event free survival*) i ukupnog preživljavanja (OS – *overall survival*). Procenjivana je i povezanost navedenih polimorfizama sa standardnim prognostičkim markerima kao što su: godine starosti, pol, klinička slika, parametri krvne slike, biohemijski parametri, citološki, imunofenotipski i citogenetičko-molekularni tip AML.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da se radi o kohortnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za hematologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS). Detaljno je opisana studijska populacija, mesto i period istraživanja. Definisani su biološki uzorci koji su analizirani. Navedeno je da su sve molekularno-genetičke analize sprovedene u Laboratoriji za molekularnu biomedicinu pri Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), u sklopu Projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod brojem III41004, potprojekat 4, pod rukovodstvom dr sc. Sonja Pavlović, naučni savetnik. Odlukom Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije (KCS) (br. 1435/10), od 08.09.2011. odobrena su istraživanja u okviru ovog projekta. Sve ostale analize sprovedene su u laboratorijama UKCS. Detaljno je definisana selekcija ispitanika, u smislu inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma, dužine praćenja bolesnika od minimum dve godine, kao i definisanje kontrolne grupe koju su činili zdravi donori matičnih ćelija hematopoeze.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Etičkog komiteta UKCS. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 124 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Nakon sprovedene korekcije, proverom originalnosti doktorske disertacije dobijena je vrednost *Similarity index*-a od 11%. *Similarity index* predstavlja procenat podudarnosti koju izračunava program *iThenticate*. Dobijeni stepen podudarnosti je posledica sličnosti metodologije primenjene u ranijim radovima sprovedenim u okviru istog istraživačkog projekta, tzv. opštih mesta i podataka (skraćenica gena, navedenih klasifikacionih sistema) kao i prethodno publikovanih rezultata proisteklih iz doktorandove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Evaluisan je uticaj Klasifikacije evropske radne grupe za leukemiju (ELN) iz 2022. koja je predvidela precizno stope postizanja KR u skladu sa grupama rizika. Međutim, Klasifikacija nije pokazala prediktivnu moć za druge ishode lečenja – ranu smrtnost, stope relapsa i primarne refraktarnosti kao ni za preživljavanje. Takođe, nijedan od demografskih, kliničkih, standardnih laboratorijskih ili parametara same bolesti nije bio prediktivan za ishode lečenja, uključujući preživljavanje. Multivarijantnom analizom, postizanje KR pokazao se kao nezavisni prediktor za DFS i OS. Starost > 55 godina, klasifikacija grupa rizika prema ELN 2022, kao i polimorfizmi u ispitivanim genima, nisu ispoljili uticaj na ishode lečenja ili preživljavanje u ispitivanoj grupi bolesnika sa AML.

Ispitivanje polimorfizma rs9394992 *SLC29A1* gena, koji enkodira glavni transporter influksa citarabina u leukemijske ćelije (humani ekvilibrativni nukleozidni transporter 1 (hENT1)), nije pokazalo povezanost sa ishodima lečenja.

Takođe, ispitivanje uticaja polimorfizma rs12648166 gena *DCK*, odgovornog za prvi i ograničavajući korak u aktivaciji citarabina u citarabin-trifosfat, aktivan-antileukemijski oblik citarabina, nije pokazalo uticaj na ishode lečenja i preživljavanje u ispitivanoj grupi bolesnika sa AML.

Uticaj delecije gena (nultih genotipova) familije GST, glavnih intracelularnih detoksifikatora reaktivnih kiseoničnih radikala koje proizvode antraciklini, nije pokazalo povezanost sa ishodima lečenja i preživljavanjem obolelih od AML u ovoj studiji. Napomenuto je da je u

grupi bolesnika sa dvostrukim nultim genotipom *GSTT1* i *GSTM1*, p vrednost od 0,064 bila blizu statističkoj značajnosti za primarno refraktarnu bolest.

U analizi obrazaca ekspresije gena *ABCB1* u podgrupi bolesnika sa normalnim kariotipom (NK) AML, pokazano je prisustvo povišene ekspresije *ABCB1* (*ABCB1*⁺ grupa) u bolesnika sa AML M0 ili M1, kao i u grupi bolesnika sa CD34⁺, koje reprezentuju nezrelije, tj. slabije diferentovane podtipove AML. Pokazana je i međusobnu isključivost mutacija *FLT3-ITD* ili *NPM1* i visoke ekspresije *ABCB1*. Ekspresija *ABCB1* u ispitivanoj podgrupi bolesnika sa NK AML takođe nije pokazala povezanost sa ishodima lečenja i preživljavanjem.

Gubitak regulacije apoptoze, jedan je od najznačajnijih koraka, u leukemogenezi. Naime, jedan od najznačajnijih regulatora ovog procesa su proteini iz familije BCL2 čiji poremećaj regulacije vodi ćelijskog imortalizaciji i hemiorezistenciji. U istraživanju ispitan je uticaj nivoa ekspresije gena dva člana ove familije i to BCL2 i BAX, kao i združeni uticaj ekspresije ova dva gena, oličen u količniku *BAX/BCL2* na ishode lečenja i preživljavanje u podgrupi AML bolesnika sa NK. Medijana ekspresije *BCL2* nije se značajno razlikovala od medijane u zdravih kontrola. Nivo ekspresije *BCL2* nije pokazao prediktivni značaj u odnosu na stopu postizanja KR, dužine DFS, kao ni OS u podgrupi AML bolesnika sa NK. Međutim, povišena ekspresija *BCL2* (*BCL2*⁺) bila je značajno povezana sa primarno refraktarnom bolesti. Pritom, visoka ekspresija *BCL2* (*BCL2*⁺) u podgrupi NK AML bolesnika, registrovana je u bolesnika sa M0 i M1 kategorijama AML. Pokazana je povezanost između snižene ekspresije *BAX*-a (*BAX*⁻) i veće stope relapsa. Nizak odnos *BAX/BCL2* (*BAX/BCL2*^{nizak}) značajno je bio povezan sa primarno refraktarnom bolesti. Osim toga, nije pokazana povezanost nivoa odnosa *BAX/BCL2* sa mutacionim statusom *FLT3-ITD* i *NPM1*.

U doktoratu dr Zlatka Pravdića ispitan je i združeni uticaj prisustva više polimorfizama navedenih gena na ishode lečenja i preživljavanje. Združeni efekti ispitivanih varijantni u genima *SLC29A1*, *DCK* i *ABCB1*, nisu pokazali prediktivni uticaj ni na ishode lečenja ni na preživljavanje u ispitivanoj grupi bolesnika sa AML.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ranijim studijama pokazana je povezanost nivoa ekspresije *SLC29A1* sa ishodima lečenja (Zhang J, et al. 2007), gde je niska ekspresija informacione RNK (iRNK) bila povezana sa većim rizikom za rani relaps AML i kraće DFS i OS u odraslih bolesnika sa AML (Galmarini CM, et al. 2002). Rezultati odustva povezanosti polimorfizma rs9394992 *SLC29A1* gena sa ishodima lečenja i preživljavanjem je u saglasju sa rezultatima japanskih (Amaki J, et al. 2015)

i koreanskih (Kim JH, et al. 2016) studija. Suprotno našim rezultatima, u kineskoj kohorti pokazana je niža stopa relapsa i duži DFS i OS u bolesnika sa CC genotipom u odnosu na CT/TT genotip (Wan H, et al. 2014).

Ranija istraživanja ukazala su na viši predterapijski nivo ekspresije iRNK DCK gena i duži EFS u bolesnika sa AML lečenih citarabinom (Galmarini CM, et al. 2002). Rezultati u ispitivanoj grupi bolesnika su u skladu sa rezultatima japanskih (Amaki J, et al. 2015) i kineskih (Wan H, et al. 2014) studija, u kojima nije pokazan uticaj polimorfizma *DCK* rs12648166 na ishode lečenja i preživljavanje bolesnika sa AML.

Metaanaliza jedanaest studija pokazala je povezanost delecionog (nultog) genotipa *GSTT1* i dvostruko nultih genotipova *GSTT1* i *GSTM1* sa nižom stopom postizanja KR, nižim DFS i OS, naročito u azijskim populacijama (Xiao Q, et al. 2014). U ispitivanoj grupi bolesnika ova korelacija nije potvrđena.

Do sada najviše istražen je transporter MDR1 (p-glikoprotein) koji ima ulogu efluks pumpe antraciklina, a enkodiran je genom *ABCB1*. Slabija funkcija pumpe i posledična veća intracelularna koncentracija antraciklina je u korelaciji sa većom stopom postizanja KR i dužim OS ali i većom toksičnošću hemioterapije (Megías-Vericat JE, et al. 2022). Ovo zapažanje potvrđeno je u prethodnim studijama (Kim DH, et al. 2006, Kim YK et al, 2010, Gréen H, et al. 2012, He H et. Al. 2015) i dve metaanalize (Megías-Vericat JE, et al. 2015, Megías-Vericat JE, et al. 2016), koje su ispitivale uticaj varijanti *ABCB1* gena, uključujući ipolimorfizam rs2032582 (2677G>T/A), koji je ispitivan u ovom doktoratu. Za razliku od ovih studija, u ispitivanoj grupi bolesnika polimorfizam rs2032582 *ABCB1* gena nije uticalo na ishode lečenja i OS. Naime, navedeni rezultati su u saglasju sa studijama u populacijama Nemaca (Ilmer T, et al. 2002), Turaka (Kaya P, et al. 2005), Holandana (Van der Holt B, et al. 2006), stanovnika SAD (Hampras SS, et al. 2010), Švedana (Jakobsen Falk I, et al. 2014), Španaca (Megías-Vericat JE, et al. 2017) i Južnokoreanaca (Kim DH, et al. 2006, Kim YK, et al. 2010).

U ispitivanoj grupi bolesnika sa NK AML pokazana je veća učestalost povišene ekspresije *ABCB1* (*ABCB1+* grupa) kod onih bolesnika sa slabije diferentovanim tipovima AML (M0 ili M1, kao i u grupi bolesnika sa CD34+), što je u saglasju sa činjenicom da je ekspresija *ABCB1* gena u nezrelim ćelijama hematopoeze značajno povišena (Schaich M, et al. 2005, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. 2007, Shman TV, et al. 2008). Međusobna isključivost mutacija *FLT3-ITD* ili *NPM1* i visoke ekspresije *ABCB1* uočena je i u ranijim studijama u kojima je pretpostavljeno da je kod pacijenata sa *FLT3-ITD+* gubitak ekspresije

ABCBI posledica povećane proliferacije leukemijskih blasta usled prisustva driver mutacije *FLT3-ITD* (101-104), dok povećana ekspresija *ABCBI*, uočena u *NPM1* nemutiranih pacijenata, može delimično da objasni lošiju prognozu ovih bolesnika, u odnosu na *NPM1* mutirane AML (Varatharajan S, et al. 2017, Hirsch P, et al. 2012, Marzac C, et al. 2010).

Odsustvo povezanosti ekspresija *ABCBI* u ispitivanoj podgrupi NK AML sa ishodima lečenja i preživljavanjem mogla bi biti posledica činjenice da je ekspresija *ABCBI* zavisna od godina starosti obolelih. Naime, negativan uticaj ekspresije *ABCBI* je redukovan ili potpuno odsutan među mlađim obolelim od AML, a posebno u pedijatrijskoj AML (van den Heuvel-Eibrink MM, et al. 2007, Leith CP, et al. 1997, Leith CP, et al. 1999, Steinbach D, et al. 2003). Medijana starosti obolelih od AML kreće se između 65 i 70 godina (1-3), dok bi se ispitivana podgrupa bolesnika sa NK AML, sa medijanom starosti od 51 godinu, mogla smatrati nešto mlađim bolesnicima. Osim toga, izostanak uticaja ekspresije gena *ABCBI* na ishode lečenja i preživljavanje možemo objasniti malom grupom ispitanika i činjenicom da je ispitivan samo jedan, od brojnih gena, iz superfamilije ABC efluks pumpi.

Uočen je veliki opseg variranja vrednosti nivoa ekspresije *BCL2* u ispitivanih bolesnika, što je u saglasju sa podacima iz ranijih istraživanja (Handschuh L, et al 2021, Haes I, et al. 2020). Odsustvo uticaja nivoa ekspresije *BCL2* na ishode lečenja i preživljavanje ispitanika je u saglasnosti sa nekim od ranije publikovanih studija (Kulsoom B, et al. 2018, Zhou JD, et al. 2019, Andreeff M, et al. 1999, Bilbao-Sieyro C, et al. 2020). Povišena ekspresija *BCL2* (*BCL2+*) u ispitivanoj grupi bolesnika značajno je bila povezana sa primarno refraktarnom bolesti što je u skladu sa rezultatima studije Bilbao-Sieyro i sar. (Bilbao-Sieyro C, et al. 2020) koja je ukazala na vezu između povećane ekspresije *BCL2* i kraćih DFS i OS. Visoka ekspresija *BCL2* (*BCL2+*) u ispitivanoj podgrupi NK AML bolesnika, registrovana je u bolesnika sa M0 i M1 kategorijama AML, što je u saglasju sa podatkom da ekspresija *BCL2* zavisi od stadijuma diferencijacije, slično ekspresiji *ABCBI*. Naime, najveća ekspresija *BCL2*, registrovana je u nezrelim mijeloidnim progenitorima i postepeno se smanjuje sa diferencijacijom (Haes I, et al. 2020). U ispitivanoj podgrupi NK AML bolesnika pokazana je povezanost niže ekspresije *BAX*-a (*BAX-*) sa većom stopom relapsa. Ovaj nalaz je u skladu sa do sada objavljenim istraživanjima uticaja ekspresije *BAX*-a, mada je u ranijim studijama uticaj *BAX*-a analiziran pretežno u kontekstu *BAX/BCL2* odnosa (Kulsoom B, et al. 2018, Del Poeta G, et al. 2002, Kornblau SM, et al. 2000, Vazanova A, et al. 2018, Del Poeta G, et al. 2010, Sharawat SK, et al. 2013). U ovom istraživanju nizak odnos *BAX/BCL2* značajno je povezan sa primarno refraktarnom bolesti, dok su u drugim studijama bolesnici sa niskom ekspresijom *BAX/BCL2*

imali kraći OS. Za razliku od rezultata Del Poeta i sar. (120), koja je pokazala je udruženost visokog *BAX/BCL2* odnosa sa mutiranim *NPM1* i odsutnom *FLT3-ITD* mutacijom (Del Poeta G, et al. 2010), u ispitivanoj grupi bolesnika ova korelacija nije pokazana.

Rezultati prethodnih studija koje su ispitivale povezanost združenih efekata polimorfizma rs2032582 *ABC* i drugih članova *SLC* familije, ali ne i *SLC29A1*, pokazali su povezanost ovih polimorfizama sa povećanom renalnom i hepatičnom toksičnošću primenjenog lečenja kod TT genotipa rs2032582 *ABC*, bez uticaja na stopu KR ili ED (Megías-Vericat JE, et al. 2022, Megías-Vericat JE, et al. 2017). Sa druge strane, združeni efekti polimorfizama rs9394992 (genotip CT/TT) i rs324148 (genotip CC) u genu *SLC29A1* (Wan H, et al. 2014), povezani su sa značajno kraćim DFS i OS. Povrh toga, združeni efekti polimorfizma rs3734703 *SLC29A1* (genotip AA ili AC) sa rs2612100 *TYMS* (timidilat sintetaze) korelirani su sa značajno kraćim DFS u odnosu na "wild-type" genotipove navedenih gena (Kim KI, et al. 2013). Združeni efekti ispitivanih varijanti u genima *SLC29A1*, *DCK* i *ABCB1* nisu pokazali prediktivni uticaj na ishode lečenja i OS u ispitivanoj grupi bolesnika sa AML.

Većina studija koja se bavila uticajem genetičkih polimorfizama na ishode lečenja i OS bolesnika sa AML rađena je u azijskim populacijama (Lo C, et al. 2020). Rezultati ovih studija nisu potvrđeni u ispitivanoj studijskoj grupi. Jedan od mogućih razloga ovakvih rezultata mogle bi biti razlike u učestalostima genotipova između azijskih i srpske populacije, koji bi objasnio izostanak prediktivnog značaja ispitivanih polimorfizama u ispitivanoj populaciji obolelih od AML. Navedeno objašnjenje, možda najbolje odslikava prognozni uticaj polimorfizama u genima *SLC29A1*, *GSTT1* i *GSTMI*, koji je pokazan isključivo u studijama na azijskim populacijama (Xiao Q, et al. 2014, Wan H, et al. 2014). Izostanak uticaja polimorfizma u genu *ABCB1* na ishode lečenja i OS moglo bi se objasniti niskom učestalošću minornog alela A u ispitivanoj grupi obolelih od AML. Osim toga, razlike među studijama, u smislu doze citostatika (citarabin 100-200 mg/m² i daunorubiin 45-90 mg/m²), upotrebe drugih antraciklina (idarubicina, mitoksantrona), dodatka drugih klasa hemioterapeutika, kao što su etopozid, amsakrin ili fludarabin, mogli su da utiču na krajnje rezultate i ishode lečenja, samim tim i na prediktivnu moć genetičkih polimorfizama. Osim toga, varijacije u demografskim i obeležjima AML u različitim studijama, mogle su dodatno da utiču na ishode lečenja i preživljavanje u ispitivanim grupama obolelih od AML. Nekonzistentnost u studijama farmakogenetike može se delom objasniti i različitim farmakogenetičkim profilima, jedinstvenim za određene populacije (Zhang F, et al. 2019). Naime, podaci o farmakogenetici AML u evropskim populacijama su veoma retki. U vezi sa ovim, prospektivne studije, koje bi

uključile brojne različite evropske populacije obolelih od AML su potrebne kako bi se dobili pouzdani farmakogenetički podaci i time bolje definisali prognostični potencijal ovih markera u AML. Ova studija predstavlja prvu farmakogenetičku i farmakotranskriptomsku studiju u srpskoj populaciji obolelih od AML, čime doprinosi saznanju u ovoj oblasti. Takođe, u ovom istraživanju prvi put je proučavan uticaj ekspresija gena *BCL2*, *BAX-a* i odnosa *BAX/BCL2* isključivo u grupi bolesnika sa NK AML, čime je uticaj citogenetičkih aberacija, bilo povoljan ili nepovoljan, isključen kao pridruženi faktor. Ova citogenetički homogena grupa bolesnika, pokazuje veoma varijabilne ishode lečenja i dužinu OS. Uzevši u obzir nemogućnost adekvatne procene prognoze u ovih bolesnika sprovedli smo ispitivanje obrazaca ekspresije jednih od glavnih gena rezistencije – apoptotskih i pumpnih i time delimično doprineli boljoj stratifikaciji pacijenata sa NK AML.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Pravdic Z, Vukovic NS, Gasic V, Marjanovic I, Karan-Djurasevic T, Pavlovic S, Tosic N. The influence of BCL2, BAX, and ABCB1 gene expression on prognosis of adult de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype patients. *Radiol Oncol.* 2023;57(2):239-248. doi: 10.2478/raon-2023-0017. (M22 IF 2,4)
2. Pravdić Zlatko, Suvajdžić Vuković Nada. Farmakogenomika i regulacija apoptoze u akutnoj mijeloidnoj leukemiji. *Medicinski podmladak* 2020;71(4):10-16. doi.org/10.5937/mp71-28140 (M52)
3. Pravdić Z, Suvajdžić Vuković N, Virijević M, Mitrović M, Pantić N, Sabljčić N, Pavlović Đ, Marjanović I, Bukumirić Z, Vidović A, Jaković L, Pavlović S, Gašić V. Can pharmacogenetics impact the therapeutic effect of cytarabine and anthracyclines in adult acute myeloid leukaemia patients? A Serbian experience. *J Med Biochem.* 2024;43(4):545-55. doi: 10.5937/jomb0-47459 (M23, IF 2,5)

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Prognostički i prediktivni značaj polimorfizama i ekspresije gena za proteine uključene u transport i metabolizam citarabina i antraciklina i regulaciju apoptoze u akutnoj mijeloidnoj leukemiji odraslih” dr Zlatka Pravdića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja farmakogenetskih i farmakotranskriptomskih markera bolesti na ishode lečenja i preživljavanje u obolelih od AMLlečenih standardom terapijom, koju čini kombinacija citarabina i antraciklina. Navedena istraživanja u srpskoj i evropskim populacijama, gde ovakva istraživanja manjkaju, značajno doprinosi u saznanju uticaja ovih markera na ishode lečenja i preživljavanje obolelih od AML.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je

savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Zlatka Pravdića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.07.2024.

Članovi Komisije:
Prof. dr Ana Vidović

Mentor:
Prof. dr Nada Suvajdžić Vuković

Prof. dr Marija Plješa Ercegovac

Doc. dr Mirjana Mitrović

N. sav. dr Sonja Pavlović

Prof. dr Aleksandar Savić
