

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 12.11.2024. године, број 19/И-4/3-КК, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Предиктивни значај клиничких карактеристика и молекуларних биомаркера за настанак токсичности током и након зрачне терапије болесника са карциномом простате“

Кандидата др Катарине Копчалић, специјалисте радијационе онкологије, запослене у Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду.

| Име и презиме ментора | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------------------------|
| др Марина Никитовић | Професор | Онкологија | МФУБ |
| Ивана Матић | ВНС | Молекуларна биологија | ИОРС |

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

| Име и презиме члана комисије | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| др Татјана Симић | Академик Професор | Медицинска и клиничка биохемија | МФУБ |
| Татјана Станојковић | Н.Сав. | Молекуларна биологија | ИОРС |
| др Љиљана Мијатовић | Професор | Нуклеарна медицина | ФМН Крагујевац |

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Катарине Копчалић написана је на укупно 107 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати,

дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 35 табела, 30 графика и 21 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** су приказани подаци о епидемиологији и етиологији карцинома простате, као и дијагностички поступци и модалитети лечења пацијената оболелих од ове болести. Такође су приказане прогностичке групе за релапс болести пацијената са карциномом простате и у складу са њима оптимални модалитети лечења, сходно међународним протоколима. Детаљно су објашњене процедуре планирања и спровођења радиотерапије, токсични ефекти који се могу развити током и након примене зрачне терапије са приказом најчешће коришћених скала за градирање радијационе токсичности. Наведени су потенцијални фактори који могу утицати на настанак токсичности радиотерапије, како индивидуални и клинички параметри, тако и биолошки фактори попут различитих врста цитокина и микроРНК.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања предиктивне вредности индивидуалних и клиничких карактеристика и вредности дозиметријских параметара терапијског плана за ректум и мокраћну бешику у особа са аденокарциномом простате, како у групи радикално зрачених, тако и у групи пацијената код којих је спроведена постоперативна или Salvage зрачна терапија, за ризик за настанак симптома генитоуринарне и гастроинтестиналне радијационе токсичности. У постављене циљеве ове дисертације спада и испитивање повезаности нивоа различитих врста цитокина у серуму болесника са аденокарциномом простате пре, током и након завршетка радиотерапије и настанка акутне генитоуринарне и гастроинтестиналне токсичности у групи радикално зрачених и у групи пацијената код којих је спроведена постоперативна или Salvage зрачна терапија. Циљ ове дисертације је, такође, и испитивање различитих врста микроРНК код болесника са аденокарциномом простате у групи радикално зрачених и у групи пацијената код којих је спроведена постоперативна или Salvage зрачна терапија за ризик за настанак симптома акутне генитоуринарне и гастроинтестиналне токсичности.

У поглављу **материјал и методе** дат је детаљан приказ метода примењених у истраживању, сагласно постављеним циљевима. Наведено је да се ради о проспективној, кохортној студији која је спроведена на Институту за онкологију и

радиологију Србије и прецизно су приказани критеријуми за укључивање и искључивање испитаника из студије. У периоду од јануара 2016. до фебруара 2020. године, истраживањем је обухваћена кохорта од 90 пацијената са аденокарциномом простате код којих је спроведена радиотерапија, било у радикалном приступу или постоперативно, у неком моменту након радикалне простатектомије, као адјувантна односно Salvage зрачна терапија. Примењиване су савремене радиотерапијске технике зрачења, 3Д конформална радиотерапија (engl. 3 D conformal radiotherapy - 3D-CRT) или Волуметријски модулисана Арк терапија (engl. Volumetric modulated Arc therapy - VMAT). Прописана доза у радикалном приступу, где је зрачна терапија спроведена код 51 пацијента, била је 72 Gy у 36 фракција, док је у постоперативном приступу, код преосталих 39 пацијената, била прописана доза 66 Gy у 33 фракције. Испитиване су индивидуалне, клиничке и терапијске карактеристике, затим нивои одређених цитокина у серуму (IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ и TGF- β 1), нивои микроРНК у лимфоцитима пацијената (miR-21, miR-146a, miR-155), као и утицај ових параметара за развој акутне и касне генитоуринарне (ГУ) и гастроинтестиналне (ГИ) радијационе токсичности. Приказани су и коришћени критеријуми за акутну и касну радијациону токсичност (RTOG/EORTC критеријуми, модификовани по Peeters-у). Акутна токсичност испитивана је једном недељно током спровођења зрачне терапије, а касна токсичност на редовним контролама након завршене зрачне терапије. У зависности од тежине симптома и акутна и касна радијациона токсичност градиране су у 4 градуса. Нивои цитокина у серуму одређивани су Elisa тестом, док је мерење нивоа експресије микро РНК у мононуклеарним ћелијама периферне крви вршено методом квантитативног PCR-а у реалном времену (qRT-PCR).

За спровођење истраживања у оквиру ове докторске дисертације, добијена су одобрења Етичког комитета Института за онкологију и радиологију Србије (бр 3348/1-01) као и одобрење Етичког одбора Медицинског факултета Универзитета у Београду. Истраживање је спроведено следећи принципе Хелсиншке декларације. Сви пацијенти су пре укључивања у истраживање дали писани пристанак.

. У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 219 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „**Предиктивни значај клиничких карактеристика и молекуларних биомаркера за настанак токсичности током и након зрачне терапије болесника са карциномом простате**”, аутора др Катарине Копчалић, констатовано је да утврђено подударање текста износи **16%**. Овај степен подударности последица је доминантно библиографских података о коришћеној литератури, цитата, личних имена, тзв општих места и података (појмови из стручне литературе, називи коришћених уређаја, реагенаса, софтвера, статистичких појмова итд), као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из њене дисертације, 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 204/18).

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. Став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује **на оригиналност докторске дисертације**.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У групи радикално зрачених пацијената постојао је статистички значајан позитиван тренд пораста степена акутне ГИ и ГУ токсичности у времену ($b=0,096$, $p<0.001$; $b=0,142$, $p<0.001$, редом), док није постојао статистички значајан позитиван тренд пораста степена касне ГИ и ГУ токсичности у времену ($b=0,006$, $p=0,277$; $b=0,010$; $p=0,344$). У групи зрачених оперисаних пацијената због карцинома простате, постојао је статистички значајан позитиван тренд пораста степена акутне ГИ и ГУ токсичности у времену ($b=0,105$, $p<0.001$; $b=0,132$, $p<0.001$, редом), док није постојао статистички значајан позитиван тренд пораста степена касне ГИ и ГУ токсичности у времену ($b=-0,001$, $p=0,955$; $b=-0,008$; $p=0,513$).

Испитивањем индивидуалних, клиничких и дозиметријских карактеристика добијени су следећи статистички значајни резултати: у групи радикално зрачених пацијената, већи степен касне ГУ токсичности имали су испитаници са претходним операцијама ($b=0,261$; $p=0,019$). У испитиваној групи радикално зрачених и оперисаних зрачених пацијената због карцинома простате, показана је значајна асоцијација између вишег градуса акутне ГУ токсичности током радиотерапије и присуства Diabetes

mellitusa ($b=0,540$; $p<0,007$). У групи зрачених оперисаних пацијената, већи степен касне ГИ токсичности имали су испитаници са већим V65 за ректум ($b=0,008$; $p=0,037$).

Истраживање у оквиру ове дисертације показало је да би праћење измена у нивоима циркулишућих цитокина током радиотерапије, више него њихових апсолутних нивоа, могло бити значајно за предвиђање радијационе токсичности. Повећање концентрације IL-6 током времена у серуму пацијената са карциномом простате лечених радиотерапијом, статистички значајно је повезано са вишим степеном акутне ГУ токсичности током терапије ($b=0,018$; $p=0,039$). Показано је да постоји тренд ка асоцијацији између повишених концентрација IL-2 и виших градуса акутне ГУ токсичности, али то није било статистички значајно ($b=0,018$; $p=0,081$). Нивои IL-6 и IFN- γ значајно су били виши у групи пацијената третираних радикалном него у групи пацијената код којих је спроведена постоперативна зрачна терапија ($p=0,001$; $p=0,020$, редом).

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације показали су да циркулишући нивои IL-6 и TGF- β 1 могу имати утицаја на настанак акутне ГУ токсичности код пацијената са карциномом простате који се лече радиотерапијом. Показана је значајно позитивна корелација између концентрације циркулишућег TGF- β 1 у серуму пре радиотерапије и максималног градуса акутне ГУ токсичности ($p=0,036$). Добијена је позитивна корелација између концентрације TGF- β 1 мерене након 25 фракција радиотерапије и градуса ГУ токсичности након ове фракције код пацијената са карциномом простате који се лече радиотерапијом ($p=0,044$). Ниво циркулишућег IL-6 био је значајно виши након 25. фракције радиотерапије у поређењу са његовим нивоом пре зрачне терапије ($p<0,00001$). Нивои IL-6 након 25. фракције били су позитивно повезани са градусом ГУ токсичности након ове фракције ($p=0,063$).

У нашем истраживању показане су измене нивоа miR-21/146a/155 у мононуклеарним ћелијама периферне крви током радиотерапије. Из тога се може закључити да miR-21/146a/155 могу послужити у будућности као независни предиктивни биомаркери за настанак акутне генитоуринарне (ГУ) токсичности код пацијената са карциномом простате. У групи пацијената без акутне ГУ токсичности, детектовани су највиши нивои miR-21 након последње фракције радиотерапије ($p=0,043$). Показан је тренд према вишим нивоима miR-21 и значајно вишим нивоима miR-146a и miR-155 у групи пацијената са акутном ГУ токсичношћу у односу на групу пацијената без испољене ГУ токсичности ($p=0,068$; $p=0,016$; $p=0,010$, редом). Детектоване су значајне измене у нивоима miR-146a и miR-155 у групи пацијената без испољене ГУ токсичности током радиотерапије ($p=0,042$ и $p=0,041$, редом).

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Истраживањем у оквиру ове докторске дисертације покушано је да се дође до нових сазнања из области радијационе онкологије и радиобиологије која омогућавају боље разумевање механизма настанка токсичности и идентификацију молекуларних предиктора радијационе токсичности, што је у савременој радијационој онкологији веома актуелно питање. Литературни подаци указују да је испитивање предиктивне вредности индивидуалних, клиничких и дозиметријских карактеристика за настанак токсичности био чест предмет дискусије међу бројним ауторима.

Valdagni и сарадници пронашли су везу између претходних операција у абдомену и карлици (engl. Previous abdominal and pelvic surgery- PAPS) и настанка гастроинтестиналне (ГИ) токсичности. Они су показали значајну корелацију између V70 и већег степена крварења из ректума код ових пацијената (Valdagni et al. 2012). Други аутори су такође показали везу између PAPS и појаве ректалне токсичности (Peeters et al. 2006; Fiorino et al. 2008). У нашем истраживању није показана већа ГИ токсичности код пацијената који су имали неку од претходних операција у абдомену или карлици, вероватно најпре због разлика у индивидуалним и клиничким карактеристикама наших пацијената у односу на неке податке из литературе, као и разликама у прописаној дози и техници зрачења. Сматра се да сличан утицај претходна хируршка интервенција може имати и на мукозу мокраћне бешике, што је у сагласности са нашим резултатима добијеним на целој групи наших испитаника који су показали да су у групи радикално зрачених испитаника, већи степен касне генитоуринарне (ГУ) токсичности имали испитаници са претходним операцијама у абдомену или малој карлици ($b=0,261$, $p=0,019$).

Још један важан потенцијални клинички предиктор радијационе токсичности који је испитиван од стране великог броја аутора јесте Diabetes mellitus. Позитивна асоцијација између градуса акутне ГУ токсичности током радиотерапије и присуства дијабетеса, потврђена је у бројним студијама (Yahya et al. 2015; Stankovic et al. 2016). Резултати нашег истраживања на групи од 39 пацијената сугеришу статистичку значајну позитивну повезаност између постојања дијабетеса и измена у градусу акутне генитоуринарне токсичности током времена ($b=0,540$; $p<0,007$), што је у складу са претходно наведеним резултатима. Многи аутори испитивали су утицај дијабетеса на настанак касне ГУ токсичности. Kalakota и сарадници у кохорти од 626 пацијената, показали су виши ризик од настанка касне ГУ токсичности градус 2 ($p=0,10$) и градуса 3 ($p=0,04$) код дијабетичара (Kalakota et al. 2013). Herold и сарадници показали су да постоји значајан ризик за настанак касне градус 2 ГУ токсичности код пацијената са овим коморбидитетом (Herold et al. 1999). У целој групи наших испитаника, није нађена

статистички значајна повезаност између дијабетеса и настанка касне ГУ токсичности ни у групи радикално зрачених нити у групи оперисаних пацијената због карцинома простате. Наши резултати могу се повезати са мањим бројем испитиваних пацијената као и краћим временом праћења касне токсичности у односу на претходно наведене студије.

Када је реч о вези између дијабетеса и настанка ГИ токсичности, литературни подаци се разликују. Alashkham и сарадници показали су да су пацијенти са карциномом простате који су имали дијабетес, имали значајно виши градус акутне ГИ токсичности (проктитис) (Alashkham et al. 2017). Herold и сарадници показали су да постоји значајан ризик за настанак касне гр 2 ГИ токсичности код дијабетичара (Herold et al. 1999). С друге стране, Kalakota и сарадници показали су да пацијенти са дијабетесом нису имали виши ризик за настанак касне ГИ токсичности гр 2 и 3 након радиотерапије (Kalakota et al. 2013). У нашој испитиваној групи од 39 пацијената није нађена статистички значајна веза између дијабетеса и настанка акутне ГИ токсичности ($p=1,000$), а такође статистички подаци спроведени на целој групи од 90 пацијената не показују везу између постојања дијабетеса у анамнези и настанка акутне и касне ГИ токсичности. Ове разлике у резултатима могу се објаснити разликама у индивидуалним и клиничким особинама, разликама у карактеристикама тумора као и радиотерапијског третмана међу испитаницима, разликама у величини узорка, као и разликама у дужини трајања дијабетеса у личној анамнези који може допринети васкуларним оштећењима и последичном развоју токсичности.

Када је реч о значају дозиметријских параметара за настанак радијационе токсичности код пацијената са карциномом простате, познато је да фактори попут укупне дозе, дозе по фракцији, озрачени волумен здравих ткива и нехомогеност дозе утичу на развој токсичности. Тако су Vavasori и сарадници показали да је већи ирадијациони волумен ректума био повезан са учесталим прахњењем црева, тenezмима, инконтиненцијом и крварењем. V60 је показан као предиктивни фактор за повећану учесталост столица, а V70 за појаву инконтиненције тежег степена (Vavasori et al. 2007). Такође, Valdagni и сарадници показали су да је, између осталог, средња доза на ректум била значајан предиктор акутне ГИ токсичности градус 2 по RTOG/EORTC критеријумима ($p=0,0004$). V60 био је повезан са већим крварењем из ректума ($p=0,002$), а V70 са израженијом инконтиненцијом аналног сфинктера ($p=0,033$) (Valdagni et al. 2008). Fiorino и сарадници у свом истраживању сугерисали су дозно ограничење за ректум V40<65-70% ради превенције инконтиненције. V40 до V70 били су јаки предиктори ректалног крварења у њиховом истраживању (Fiorino et al. 2008). У нашем истраживању, у групи зрачених оперисаних пацијената због карцинома

простате, показано је да су већи степен касне ГИ токсичности имали испитаници са већим V65 за ректум ($b=0,008$; $p=0,037$).

Утицај дозиметријских параметара за мокраћну бешику показали су се као значајни потенцијални предиктори ГУ токсичности у многим студијама. Тако су Son и сарадници испитивали настанак уринарне инконтиненције код 87 пацијената код којих је спроведена постоперативна или Salvage зрачна терапија у неком моменту након простатектомије, IMRT техником. Показали су да се скор уринарне континенције не мења кроз време у односу на онај који је био пре IMRT, али да је, након периода праћења од две године, постојала значајна разлика у укупном глобал скору уринарне континенције који је испитиван, у зависности да ли је V70 био $<42,27$ или $\geq 42,27$ ($p<0,05$) (Son et al. 2016). У нашем истраживању код пацијената код којих је спроведена постоперативна или Salvage зрачна терапија, прописана доза била је 66 Gy и није нађена статистички значајна веза између испитиваних дозиметријских параметара за мокраћну бешику и настанка акутне и касне ГУ токсичности, што је у сагласности са резултатима неких других аутора (Stankovic et al. 2016). Разлика у резултатима нашег истраживања и исраживања аутора који су добили статистичку значајност између дозиметријских параметара за мокраћну бешику и настанка ГУ токсичности, може се објаснити разликама у индивидуалним и клиничким карактеристикама као и разликама у дужини праћења токсичности, али и разликама у дози зрачења као и разликама у анализирању предиктивног значаја различитих доза за настанак токсичности.

Бројни аутори бавили су се утврђивањем везе између измена нивоа цитокина у циркулацији током спровођења радиотерапије и настанка радијационе токсичности. Christensen и сарадници показали су значајно повећање IFN- γ и IL-6 током IMRT ($p=0,0077$, $0,0035$, редом). Измене у нивоима IL-2, IL-6 и IFN- γ у односу на базалну вредност, биле су повезане са повећаном ГИ токсичношћу, док је за IL-2 нађена статистичка значајност. Измене у IL-1 и IFN- γ биле су повезане са повећаном ГУ токсичношћу, а статистичка значајност пронађена је за IL-1 Њихови резултати указују да нивои IL-1, IL-2, IL-6 и IFN- γ у циркулацији током IMRT могу имати предиктивну вредност за утврђивање настанка акутне радијационе токсичности. Иако су ови аутори пронашли значајно повећање нивоа IL-6 током радиотерапије, његово повећање није било повезано са ГУ токсичношћу (Christensen et al. 2009). Испитивање профила цитокина у циркулацији у нашој групи од 44 пацијента са карциномом простате показала је да су виши нивои IL-6 и IL-2 током радиотерапије били повезани са вишим градусом акутне ГУ токсичности, при чему је за IL-6 утврђена статистичка значајност ($b =0,017$; $p = 0,046$), док је за IL-2 нађен тренд ка постизању значајности ($b =0,020$; $p =0,062$, редом). Разлике у нашим резултатима и оним који су добили Christensen и сарадници о повезаности IL-6 и настанка ГУ токсичности, могу бити последица

примене различитих техника зрачења, разлика у прописаној дози зрачења као и у индивидуалним и клиничким разликама између различитих група пацијената. Слично резултатима нашег истраживања, Singh и сарадници су, у свом истраживању које је укључило пацијенте са карциномом простате који су лечени IMRT техником зрачења у радикалном приступу, дозом 78-80 Gy, показали повећање нивоа IL-6 током радиотерапије и његову повезаност са повећањем степена акутне ГУ токсичности (Singh et al. 2020). Резултати других студија такође су показали да су код пацијената са карциномом простате нивои цитокина значајно измењени у циркулацији након радиотерапије него што су били пре спровођења зрачне терапије, што је у сагласности са нашим резултатима (Johnke et al. 2009; Kovacs et al. 2003).

У циљу даљег истраживања могућег клиничког значаја измена нивоа цитокина IL-6 и TGF- β 1 за појаву нежељених ефеката радиотерапије код пацијената са карциномом простате, подстакнути добијеним резултатима на првој групи од 44 испитаника, у нашем другом делу истраживања које је укључило 39 пацијената, испитивали смо могућу везу између концентрација IL-6 и TGF- β 1 у серуму пре радиотерапије и након 25. фракције зрачења и настанка акутне ГУ и GI токсичности. Значајна позитивна корелација нађена је између нивоа TGF- β 1 и IL-6 у серуму пре радиотерапије и вишег градуса ГУ токсичности током радиотерапије. Обећавајући резултати за IL-6 као потенцијалног предиктора радијационе токсичности, што је показано у обе студије нашег истраживања које су испитивале значај цитокина за настанак нежељених дејстава радиотерапије, не корелира са резултатима неких других студија који су сугерисали да измене у нивоима IL-6 у односу на базални ниво, нису били повезани са повећањем ГУ радијационе токсичности (Christensen et al. 2009). Такође, док су резултати нашег истраживања показали да су измене у нивоима TGF - β 1 током радиотерапије значајно позитивно повезане са настанком акутне ГУ токсичности, Singh и сарадници су показали у свом истраживању, које је укључило пацијенте са карциномом простате који су третирани са IMRT дозом 78, односно 80 Gy, да су пацијенти који су развили виши градус акутне ГУ радијационе токсичности, имали нижу концентрацију TGF- β 1 у плазми на крају радиотерапије и 3 месеца по завршеном радиотерапијском лечењу (Singh et al. 2020). Наши резултати могу бити последица разлика у броју пацијената у различитим студијама, разликама у прописаној дози зрачења, техници зрачења, као и разликама у индивидуалним и клиничким карактеристикама испитаника у односу на друге студије.

У циљу развоја предикционих модела за настанак радијационе токсичности заснованих на одређивању mikroRNK, бројне су студије које су испитивале измене нивоа miRNK у ткивима и ћелијама тумора као и у плазми и серуму и њихову повезаност са одговором на радиотерапију и настанком нежељених ефеката

радиотерапије. Док су у претходним истраживањима испитиване измене нивоа miRNK у ткивима и ћелијама малигног тумора као и у плазми и серуму, у нашем истраживању први пут у савременој литератури, испитивана је веза између измена нивоа miR-21, miR-146a и miR-155 у мононуклеарним ћелијама периферне крви (енгл. *Peripheral mononuclear blood cells-PBMC*) нормалних ткива и настанка ГУ радијационе токсичности код пацијената са карциномом простате третираних 3D CRT у Институту за онкологију и радиологију Србије.

У нашем истраживању испитивани су нивои експресије miR-21, јер се ова miRNK сматра осетљивом на радиотерапију. С обзиром да miR-21 није довољна сама по себи за предикцију хеморадиосензитивности код пацијената са карциномом простате, у нашем истраживању испитивани су нивои проинфламаторних радиосензорних miR-146a и miR-155, за које је доказано да имају улогу у интраћелијској регулацији имунског одговора. Наши резултати указују да се нивои miR-21, miR-146a и miR-155 у PBMC мењају током радиотерапије код пацијената са карциномом простате и да су њихови нивои значајно виши након радиотерапије него на првој контроли, месец дана по завршеном радиотерапијском лечењу, што указује да радиотерапија може имати утицај на ниво њихове експресије у PBMC пацијената.

Petrovic и сарадници истакли су потенцијалне кандидате miRNK за биолошке тестове који би у будућности могли имати улогу у предикцији одговора на радиотерапију, са посебним освртом на нежељене ефекте радиотерапије. Они су закључили да би let-7, miR-21, miR-34a, miR-146a, miR-155 и чланови miR-17/92 групе могли бити обећавајући кандидати за развој биолошких тестова за предикцију радиосензитивности код пацијената са карциномом простате који се лече радиотерапијом (Petrovic et al. 2022).

Kogrela и сарадници описали су miRNK панеле као предиктивне биомаркере за одлуку о третману, настанку радијационе токсичности и радиосензитивности тумора и њихов модел је пионир у пољу предикције токсичности повезане са miRNK. Ови предиктивни панели могли би да одвоје пацијенте који су под већим ризиком за настанак радијационе токсичности од оних код којих је тај ризик низак.

miRNK модулатори могу бити коришћени у блиској будућности у циљу превазилажења радиорезистенције тумора или смањивања радиосензитивности околних здравих ткива или се могу користити за предикцију ефикасности радиотерапије код пацијената са карциномом простате (Petrovic et al. 2022).

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. **Kopcalic K**, Petrovic N, Stanojkovic TP, Stankovic V, Bukumiric Z, Roganovic J, Malisic E, Nikitovic M. Association between miR-21/146a/155 level changes and acute genitourinary radiotoxicity in prostate cancer patients: A pilot study. *Pathol Res Pract.* 2019;215(4):626631. doi:10.1016/j.prp.2018.12.007 **M22 IF 2,050**
2. Stanojković TP, Matić IZ, Petrović N, Stanković V, **Kopčalić K**, Besu I, Đorđić Crnogorac M, Mališić E, Mirjačić-Martinović K, Vuletić A, Bukumirić Z, Žižak Ž, Veldwijk M, Herskind C, Nikitović M. Evaluation of cytokine expression and circulating immune cell subsets as potential parameters of acute radiation toxicity in prostate cancer patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):19002. doi:10.1038/s41598-020-75812-0. **M21 IF 4,380**
3. **Kopčalić K**, Matić IZ, Besu I, Stanković V, Bukumirić Z, Stanojković TP, Stepanović A, Nikitović M. Circulating levels of IL-6 and TGF- β 1 in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy: associations with acute radiotoxicity and fatigue symptoms. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1167. doi:10.1186/s12885-022-10255-6. **M22 IF 4,638**
4. **Kopcalic K**, Nikitovic M, Matic I. Association between serum cytokine levels and the development of acute radiotoxicity in prostate cancer patients. *Medicinski podmladak.* 2024; doi:10.5937/mp75-45225 (**M52**)

Ф) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „ **Предиктивни значај клиничких карактеристика и молекуларних биомаркера за настанак токсичности током и након зрачне терапије болесника са карциномом простате**”, др Катарине Копчалић представља оригиналан, актуелан и значајан научни допринос у разумевању настанка радијационе токсичности код пацијената са карциномом простате који су лечени радиотерапијом. Познавање индивидуалних, клиничких и дозиметријских параметара представља само део слагалице комплексног механизма настанка радијационе токсичности и није довољно за његово потпуно разумевање. Интеграција ових параметара и више биолошких фактора попут измена нивоа цитокина у серуму током радиотерапије и експресије микроRNK у мононуклеарним ћелијама периферне крви, од значаја је за развој модела за предикцију радијационе токсичности код пацијената са карциномом простате. Стога би резултати ове дисертације могли бити један корак ближе у разумевању молекуларних механизма настанка токсичности изазване радиотерапијом. Резултати будућих истраживања могли би потврдити значај предикционих модела радијационе токсичности, што би у клиничкој пракси значило

бољу стратификацију пацијената у субгрупе са већим односно мањим ризиком за развој токсичности радиотерапије. То би омогућило даљу стратегију развоја индивидуализованог приступа радиотерапији и побољшање квалитета живота након лечења пацијената оболелих од карцинома простате.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Катарине Копчалић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 09.12.2024.

Чланови комисије:

Академик проф. др Татјана Симић

Н.Сав. др сц. Татјана Станојковић

Проф. др Љиљана Мијатовић

Ментори:

Проф.др Марина Никитовић

ВНС др сц. Ивана Матић
