

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ-БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На III редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној **9. децембра. 2024. године**, на основу молбе ментора, др Илоне Ђорић, вишег научног сарадника Института за примену нуклеарне енергије Универзитета у Београду и др Миреле Укропине, ванредног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Јелене В. Рончевић**, истраживача-сарадника Института за примену нуклеарне енергије Универзитета у Београду, под насловом: **„Полиморфизми у промотору гена за матриксну металопротеиназу 9 и статус ацетилације с-Jun као потенцијални прогностички маркери папиларног тироидног карцинома код човека“**, у саставу: др Соња Шелеметјев, виши научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за примену нуклеарне енергије, др Светислав Татић, редовни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет и др Маја Чакић-Милошевић, ванредни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет

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

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Јелене В. Рончевић** под насловом: **“Полиморфизми у промотору гена за матриксну металопротеиназу 9 и статус ацетилације с-Jun као потенцијални прогностички маркери папиларног тироидног карцинома код човека”** је реализована на Институту за примену нуклеарне енергије Универзитета у Београду, у оквиру националног пројекта ресорног Министарства „Молекуларна карактеризација тумора штитасте жлезде: биолошки и клинички аспекти“ (ев. бр 173050), са наставком рада по теми са називом „Штитаста жлезда“ обухваћеним Уговором о институционалном финансирању. Биолошки узорци су прикупљани у сарадњи са Клиником за ендокрину хирургију Универзитетског клиничког центра Србије.

Докторска дисертација је написана на 64 стране и уређена је према упутству за техничко обликовање докторских дисертација на Универзитету у Београду. Теза садржи седам поглавља: Увод (17 страна), Циљеви истраживања (2 стране), Материјал и методе (7 страна), Резултати (14 страна), Дискусија (10 страна), Закључци (3 стране) и Литература (11 страна). Дисертација садржи и уводне стране: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о менторима, члановима комисије за одбрану докторске дисертације и датумом одбране, захвалницу, резиме докторске дисертације на српском и енглеском језику са кључним речима и наведеном научном и ужом научном облашћу, листу скраћеница и садржај. На крају дисертације је прилог који садржи Биографију аутора, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјаву о коришћењу. У оквиру докторске дисертације се налази 17 слика. Сlike које су преузете и модификоване правилно су цитиране према основном извору за који је рађена модификација. Дисертација садржи укупно 3 табеле, 10 хистограма и 5 графика. У попису литературе налази се 156 цитираних библиографских јединица које су адекватно наведене у тексту, и 4 интернет странице.

## Анализа докторске дисертације

У својој докторској дисертацији, **Јелена В. Рончевић** се на моделу папиларног тироидног карцинома (ПТК) бавила испитивањем механизма регулације синтезе и протеолитичке активности ММР9, ензима који има важну улогу у прогресији тумора и формирању метастаза. У оквиру наведене студије, испитиван је значај присуства полиморфизама -1562 С/Т и -131 (СА)n у промотору гена за ММР9 и нивоа експресије с-Jun и његове форме ацетиловане на Lys271 у вези са експресијом и активношћу ММР9 у ПТК код човека. Поред тога, испитивана је и повезаност наведених фактора са клиничкопатолошким параметрима ПТК присутним код агресивне форме болести.

У поглављу **УВОД** су уведени појмови и преглед научних чињеница битних за предмет проучавања докторске дисертације, који указују на значај спроведених истраживања. Увод је подељен на шест тематских потпоглавља. У првом потпоглављу дат је преглед основних анатомских, хистолошких и функционалних одлика штитасте жлезде. Потпоглавље под називом „Тумори штитасте жлезде“ садржи основне податке о распрострањености, инциденци, стопи смртности и преваленци тироидног карцинома, као и основним карактеристикама различитих врста тироидних тумора. Такође су описане основне одлике овог типа карцинома, са посебним освртом на хистолошке карактеристике. Истакнути су подаци о учесталости овог карцинома као и подаци о ретким али агресивним варијантама ПТК. У потпоглављу „Прогностички клиничкопатолошки фактори“ дати су подаци о карактеристикама тумора и пацијента који су битни за стратификацију пацијената на основу тежине болести и доношењу одлука о постоперативном лечењу. Кандидаткиња детаљно говори о најраспрострањенијем систему за класификацију ПТК пацијената, ТНМ класификацији предложеној од стране Америчког здруженог комитета за рак али и о недостацима ове класификације што у клиничкој пракси представља проблем у одређивању адекватне терапије. У следећем потпоглављу истиче се значај проналажења маркера који би омогућили адекватан терапијски приступ. Потпоглавље „Ванћелијски матрикс“ (ВћМ) садржи податке о структури и функцији ВћМ где је посебно истакнута његова улога као регулатора идентитета, позиције, пролиферације и судбине ћелије како у физиолошким тако и у патолошким условима. Потпоглавље „Матриксне металопротеиназе“ (ММР) приказује основне податке о структури и функцији ових ензима са посебним одељком о ММР9 у коме су приказани подаци релевантни за истраживање. У више одељака систематично су изнети подаци о структури, функцији и регулацији ММР9. Кандидаткиња је изложила до сада познате чињенице о одабраним регулаторима транскрипције ММР9 који су анализирани у овој докторској дисертацији: полиморфизмима -1562 С/Т, -131(СА)n, транскрипционом фактору с-Jun и његовој форми ацетилованој на Lys271. Промене у ВћМ које настају током малигне трансформације, са нагласком на улогу ММР9, описане су у одељку „ММР9 у канцеру“, где је дат и преглед резултата студија које су се бавиле експресијом ММР9 у различитим карциномима, а посебно у ПТК. Такође су прегледно представљени подаци из литературе о утицају полиморфизама -1562 С/Т и -131 (СА)n и транскрипционог фактора с-Jun и његове форме ацетиловане на Lys271 у настанку и прогресији малигнитета, где се из наведених података може донети закључак о оправданости истраживања одабраних регулатора транскрипције ММР9 у ПТК.

У поглављу **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** дефинисани су општи циљеви докторске дисертације који се могу сврстати у биолошке и клиничке. Из биолошке перспективе, циљ је био да се разјасне узроци и последице дерегулације активности ММР9

у ПТК као једног од кључних ензима туморске инвазије. Из клиничке перспективе, међу узрочницима ове дерегулације су тражени нови кандидатски биомаркери који би могли указати на ток болести и на тај начин бити од помоћи у пре- и постоперативној стратификацији пацијената.

Специфични циљеви докторске дисертације су јасно и таксативно наведени:

1. Испитивање фактора који су могући узрочници дерегулације експресије ММР9:
  - а) Испитивање присуства нуклеотидне транзиције С у Т на позицији -1562 у промотору гена за ММР9 у релацији са експресијом ММР9 на нивоу иРНК и протеина и са неповољним током ПТК;
  - б) Испитивање присуства варијација у броју СА поновака који почињу на позицији -131 промотора гена за ММР9, њихове повезаности са експресијом ММР9 и неповољним током ПТК;
  - в) Испитивање повезаности експресије транскрипционог фактора с-Jun и његове форме ацетиловане на Lys271 са експресијом ММР9 на нивоу иРНК и протеина, као и неповољним клиничкопатолошким параметрима ПТК;
2. Испитивање имуноекспресије ММР9 у узорцима ПТК и њене корелације са клиничкопатолошким параметрима који су повезани са агресивним обликом болести;
3. Испитивање *in situ* ензимске активности ММР9 у релацији са клиничкопатолошким параметрима ПТК.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**, описане су све експерименталне процедуре, материјали и инструменти коришћени у овом истраживању са довољно детаља за успешно репродуковање експерименталних протокола. У потпоглављу „Прикупљање и обрада узорака“ кандидаткиња је навела порекло коришћених узорака и податке о дозволи потребној за спровођење ове студије, добијеној од Етичког комитета Универзитетског клиничког центра Србије одакле потичу узорци. Описане су одлике студијске групе као и начин обраде добијених узорака. Испитивана кохорта се састојала од 137 узорака ткива ПТК чију је дијагнозу утврдио патолог, док је контролну групу чинило 49 узорака условно здравог тироидног ткива хируршки одстрањеног током тироидектомије пацијената оболелих од ПТК. Један део ткива је одмах након операције замрзнут у течном азоту и чуван на -80 °С, а касније је коришћен за изолацију нуклеинских киселина. Други део оперативно ресекованог ткива је даље обрађен у зависности од потреба студије на два начина: један део је фиксиран у формалину и укалупљен у парафину да би касније био коришћен за имунохистохемијску анализу, али и за изолацију ДНК, док је други део фиксиран у алкохолу и укалупљен у парафину коришћен за *in situ* зимографију. За сваког пацијента прикупљени су подаци из историје болести и клиничкопатолошки параметри неопходни за студију, а сви пацијенти су подељени у групе на основу ТНМ класификације усвојене од стране Америчког здруженог комитета за рак и на основу степена дубине инфилтрације тумора. У наредним потпоглављима детаљно су описани поступци изолације нуклеинских киселина, генотипизације полиморфизама у промотору гена за ММР9, реверзне транскрипције и квантитативне методе ланчане реакције полимеразе у реалном времену. У потпоглављу „Имунохистохемија“ прецизно је описан процес имунохистохемијског бојења хистолошких препарата ПТК и дат је табеларни приказ коришћених антитела, док је у наредном потпоглављу описана процедура *in situ* зимографије којом је детектована активност ММР9 на пресецима ПТК. На крају поглавља Материјал и методе су описане статистичке методе које су коришћене у обради података добијених у експериментима.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ**, које обухвата 6 потпоглавља, резултати су приказани у виду хистограма, графика, слика и табела и дато је њихово детаљно објашњење. У првом потпоглављу приказани су резултати анализе фактора који би могли утицати на транскрипцију *MMP9*, а тиме потенцијално и на ниво експресије протеина *MMP9*. Генотипизација полиморфизма -1562 С/Т је показала да је у испитиваној кохорти 70,8% испитаника са СС генотипом док је носилаца Т алела 27,4%. Анализа броја -131 (СА)<sub>n</sub> поновака је показала да је 80,6% узорака хетерозиготно (са <17 и >17 СА поновака), 14,3% је хомозиготно са мање од 17 и 4,1% са више од 17 поновака. Утврђивањем нивоа транскрипционог фактора с-Jun методом имунохистохемије је показана ниска имунопозитивност код 64,6% узорака за с-Jun и 61,4% за с-Jun ацетилован на Lys271, док је јако имунобојење показано у 35,4% (с-Jun) и 38,6% случајева (ацетилувани с-Jun). Следеће потпоглавље у резултатима се односи на анализу експресије *MMP9*. Прво су графички приказани резултати који показују средње вредности степена промене генске експресије и њихових стандардних девијација односно статистички значајно различиту експресију *MMP9* у малигном ткиву у поређењу са његовим припадајућим здравим ткивом. Затим је графички приказана заступљеност различитих имунобојења у испитиваној кохорти. Низак интензитет имунобојења *MMP9* показан је код 69,6% случајева док је висок интензитет бојења показан код 30,4% случајева пацијената са ПТК. Следећи део резултата показује да пацијенти са ПТК са високом експресијом иРНК *MMP9* имају и високу експресију протеина. Потпоглавље „Утврђивање нивоа ензимске активности *MMP9* у туморском ткиву пацијената са ПТК“ приказује заступљеност различитог интензитета флуоресценце утврђене методом *in situ* зимографије у испитиваној кохорти. Показано је да је 53,6% узорака имало ниску активност *MMP9* док је 46,6% од укупног броја узорака имало високу активност *MMP9*.

У другом делу резултата ове докторске дисертације (потпоглавља 4.4 и 4.5), представљени су подаци добијени анализом везе полиморфизма -1562 С/Т, с-Jun и његове форме модификоване ацетилацијом на Lys271 са експресијом *MMP9* у узорцима ПТК. Анализа је показала да разлике у количини иРНК за *MMP9* у узорцима различитог генотипа нису статистички значајне, док је разлика статистички значајна када је реч о протеину *MMP9* где је показано да узорци СС генотипа експримирају значајно мање *MMP9* протеина. Ниво траскрипционог фактора с-Jun није корелисао са нивоом експресије *MMP9* на нивоу иРНК и протеина. Од укупног броја испитиваних случајева, 44,3% пацијената је експримирало *MMP9* и с-Jun на ниском нивоу, док је у 20,9% случајева низак ниво с-Jun пратио висок ниво *MMP9*. У групи пацијената са високим нивоом с-Jun, сличан проценат пацијената је експримирао низак (20,9%) и висок (13,9%) ниво протеина *MMP9*. Анализом корелације форме с-jun ацетиловане на Lys271 и експресије *MMP9* показано је да постоји веза. Група са вишом експресијом ацетилованог с-Jun има статистички значајно виши ниво *MMP9* на нивоу иРНК и протеина. Подаци су показали да је у групи са ниском експресијом ацетилованог с-Jun, 45,5% случајева имало ниску експресију *MMP9* док је 18,2% имало високу. Група високе експресије с-Jun је имала сличан број узорака ниске (13,6%) и високе (22,7%) експресије *MMP9*. Већина СС хомозигота је имала ниску активност *MMP9* (54,5%), док је 18,2% узорака показало високу активност *MMP9*. Код носилаца Т алела, са ниском активношћу *MMP9* је било 4,6%, док је висока активност детектована код 22,7% укупног броја узорака.

У потпоглављу „Анализа корелације одабраних фактора са клиничкопатолошким параметрима“ изнети су резултати који показују да ли постоји повезаност полиморфизма -1562 С/Т, експресионог профила с-Jun, његове форме ацетиловане на Lys271 и *MMP9* као

и активности MMP9 са клиничкопатолошким параметрима који су повезани са агресивним фенотипом ПТК као што су пол, старост, величина тумора, Т статус, ТНМ категорија, присуство екстратироидне инвазије, метастаза на регионалним лимфним чворовима и дубина инфилтрације тумора. Резултати докторске дисертације Јелене Рончевић показују да су узорци СС генотипа имали екстратиродине инвазије са мањом учесталошћу, нижи Т статус и чешће су сврставани у ниже ТНМ категорије док веза између различитих генотипова и величине и дубине инфилтрације тумора као и присуства метастаза на регионалним лимфним чворовима није нађена. Ниво експресије c-Jun није био повезан ни са једним од испитиваних клиничкопатолошких параметара, али је експресија c-Jun ацетилованог на Lys271 корелисала са дубином инфилтрације тумора и присуством екстратироидне инвазије. Када је реч о MMP9, узорци са ниском експресијом су показали мању тенденцију ширења ван штитасте жлезде, имали су нижи Т статус и чешће су сврставани у нижу ТНМ категорију, као и у групу са мањом дубином инфилтрације тумора, али веза између имуноекспресије и присуства метастаза на лимфним чворовима није показана. Резултати су показали да је активност MMP9 значајно повезана са Т статусом али не и са ТНМ категоријом која има граничну статистичку значајност. Група узорака са мање активном MMP9 показала је мањи ниво дубине инфилтрације тумора, значајно мање метастаза на лимфним чворовима и у мање случајева екстратироидну инвазију, док се пацијенти са различитим нивоом активне MMP9 нису разликовали по годинама и величини тумора.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, резултати докторске дисертације су резимирани и критички сагледани у светлу досадашњих сазнања на том пољу истраживања. Ово поглавље је организовано у сагласности са добијеним резултатима. У првом делу овог поглавља кандидаткиња је истакла важност студија које испитују везу микросредине и њених компоненти са развојем малигнитета и прогресијом болести. Дискутована је улога MMP9 у развоју и прогресији тумора у различитим типовима карцинома са посебним освртом на ПТК. У следећем делу дискутовани су резултати анализа одабраних регулатора транскрипције MMP9 и њихов утицај на експресију MMP9. Посебно је истакнута важност ове студије као прве у којој је анализирана експресија транскрипционог фактора c-Jun и заступљеност полиморфизма -131 (СА)<sub>n</sub> у ПТК. Последњи део овог поглавља односи се на резултате анализе повезаности одабраних фактора са клиничкопатолошким параметрима повезаним са агресивном фенотипом ПТК. Кандидаткиња је на детаљан али јасан начин анализирала добијене резултате, упоредила их са резултатима других аутора и критички их анализирала. Кроз ову анализу, кандидаткиња је показала детаљно познавање релевантне научне литературе, као и способност да логично и научно засновано интерпретира резултате добијене у експерименталним истраживањима.

Кандидаткиња је донела **ЗАКЉУЧКЕ** на основу резултата експерименталног истраживања и њиховог сагледавања у светлу релевантних и актуелних научних података, а у складу са постављеним циљевима докторске дисертације. Анализом полиморфизма -1562 С/Т показано је да узорци СС генотипа имају нижи ниво MMP9 што сугерише да је СС варијанта ефикаснија у везивању репресора транскрипције, док је анализом -131 (СА)<sub>n</sub> показано је да су велика већина пацијената са ПТК хетерозиготи који имају на једном алелу мање од 17, а на другом више од 17 СА поновака што је искључило коришћење овог показатеља у даљој анализи. Применом имунохистохемијске методе показано је да је експресија форме c-Jun ацетиловане на Lys271 али не и укупне повезана са експресијом MMP9 што указује на могућност да је ацетилација један од механизма активирања c-Jun у ткиву пацијената са ПТК. Такође је показано да је експресија MMP9 на нивоу иРНК

значајно виша у туморском него у суседном здравом ткиву код пацијената са ПТК и да ниво протеина MMP9 значајно прати ниво иРНК *MMP9* у туморском ткиву пацијената са ПТК што потврђује прекомерну експресију MMP9 у туморском ткиву. Носиоци -1562 Т алела имају чешће екстратиرويدне инвазије него пацијенти са СС генотипом, те су чешће категорисани у више ТНМ категорије и вишег су Т статуса што указује да -1562 СТ генотипизација може бити корисна у бољој процени опсега оперативног захвата код пацијената са ПТК. Показано је да је висока експресија форме с-Jun ацетиловане на Lys27 у корелацији са дубином инфилтрације тумора и екстратиرويدном инвазијом због чега би он могао бити добар предиктор ширења ПТК ван оквира штитасте жлезде, док је одсуство везе експресије с-Jun са клиничкопатолошким параметрима повезаним са агресивним фенотипом тумора указало да с-Jun нема потенцијал као прогностички маркер за ПТК. На основу показане везе повишене експресије и активности протеина MMP9 са клиничкопатолошким параметрима повезаним са агресивним фенотипом ПТК кандидаткиња је закључила да је експресија и активност овог протеина повезана са лошијом прогнозом ПТК и указује да активирана MMP9 има улогу у прогресији ПТК и његовом ширењу путем лимфе.

У последњем пасусу поглавља кандидаткиња је истакла да резултати јасно указују на то да присуство Т алела у промотору гена за MMP9 на позицији -1562, заједно са измењеном експресијом форме с-Jun ацетиловане на Lys271, позитивно утиче на експресију MMP9 што последично доводи до прогресије ПТК. Подаци указују на то да би се генотипизацијом промотора MMP9 на позицији -1562 могло на брз и економичан начин, врло прецизно утврдити присуство Т алела који као додатни преоперативни маркер може бити користан за планирање опсега операције. Такође, у хистолошким препаратима добијеним након операције може се одредити ниво протеина MMP9 и ацетилованог с-Jun који би се као додатни постоперативни маркери користили за одређивање даљег тока лечења.

Целина **ЛИТЕРАТУРА** садржи 156 библиографских јединица и 4 интернет странице. Литературни извори су адекватно и на одговарајућим местима цитирани у тексту докторске дисертације.

## **Б. Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

**Б1.** Радови у часописима међународног значаја:

1. **Rončević J**, Janković Miljuš J, Išić Denčić T, Božić V, Živaljević V, Šelemetjev S, Đorić I. (2022). Predictive significance of two MMP-9 promoter polymorphisms and acetylated c-Jun transcription factor for papillary thyroid carcinoma advancement. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1953.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics12081953>

**M21**

2. **Roncevic J**, Djoric I, Selemetjev S, Jankovic J, Isic Dencic T, Bozic V, Cvejic D. (2019). MMP-9-1562 C/T single nucleotide polymorphism associates with increased MMP-9 level and activity during papillary thyroid carcinoma progression. *Pathology*, 51(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.10.008>

**M21**

**Б2.** Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја (**M34**):

1. **Roncevic J**, Jankovic Miljus J, Išić Denčić T, Tatić S, Živaljević V, Selemetjev S, Đorić I. Association of two Matrix metalloproteinase-9 promotor polymorphisms and acetylated form of c-jun transcription factor with papillary thyroid carcinoma advancement. 43rd Annual Meeting of the European Thyroid Association, Virtual Conference, 04–07.2021. Eur Thyroid J 2021;10(suppl 1):1–56, pg 45, P109
2. **Roncevic J**, Selemetjev S, Jankovic Miljus J, Isic Dencic T, Djoric I, Cvejic D. MMP-9 promotor polymorphisms -1562C>T SNP and microsatellite (CA)13–25x tandem repeats associate with increased MMP-9 expression in papillary thyroid carcinoma. 42nd Annual Meeting of the European Thyroid Association, Budapest Hungary 07 - 10.09.2019. Eur Thyroid J 2021;8(suppl 1):1–127, pg 115
3. Đorić I, **Rončević J**, Šelemetjev S, Janković J, Božić V, Cvejić D. MMP9 (-1562 C/T) gene polymorphism associates with increased mmp-9 level and papillary thyroid carcinoma progression. First Congress of Molecular Biologists of Serbia with international participation, Belgrade, 20-22. 09. 2017. P15-BM

### **Б3. Конгресна саопштења на скуповима националног значаја (М64):**

1. Đorić I, Rončević J, Šelemetjev S, Janković J, Išić Denčić T, Božić V, Cvejić D. genski polimorfizam, ekspresija i enzimska aktivnost matriksne metaloproteinaze-9 kao prognostički markeri papilarnog karcinoma štitaste žlezde. 6. Kongres endokrinologa Srbije, 18 - 21. novembar 2018., Beograd, Knjiga abstrakata, p 81

### **Провера оригиналности докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Јелене В. Рончевић, Б3026/2017, послата је 25. 12. 2024. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментору је достављен 26. 12. 2024. године.

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 „Полиморфизми у промотору гена за матриксну металопротеиназу 9 и статус ацетилације c-Jun као потенцијални прогностички маркери папиларног тироидног карцинома код човека”, аутора Јелене В. Рончевић, констатујем да утврђено подударње текста износи 13%. Овај степен подударности последица је општих места и података, назива и скраћеница гена и испитиваних молекула, општеприхваћених процедура и стандардних израза из области истраживања. Наведена подударња краћих делова појединих различитих реченица нису повезана и не чине смислену целину, што је у складу са чланом 9. Правилника.

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, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

### **Мишљење и предлог Комисије**

Докторска дисертација кандидаткиње **Јелене В. Рончевић**, под насловом „Полиморфизми у промотору гена за матриксну металопротеиназу 9 и статус

**ацетилације с-Jun као потенцијални прогностички маркери папиларног тироидног карцинома код човека**“, израђена је у сагласности са правилником добре научне праксе и представља оригиналан научни рад. Током израде и писања докторске дисертације, кандидаткиња је показала способност и спремност за самосталан научно-истраживачки рад, постављање јасних циљева, њихову реализацију и критичко разматрање добијених резултата из којих произлазе адекватни закључци. Важност ове студије огледа се у идентификацији молекуларних измена које могу служити као додатни или паралелни биомаркери у тироидној патологији. Највећи допринос студије је анализа прогностичког потенцијала ММР9, полиморфизма на позицији -1562 у промотору гена за ММР9 и с-Jun, како тоталног тако и форме ацетиловане на Lys271. Такође, по први пут је показана заступљеност -131 (CA)<sub>n</sub> поновака код пацијената са ПТК, као и експресија транскрипционог фактора с-Jun и његове форме ацетиловане на Lys271. Сви поменути кандидати изузев укупне форме с-Jun су се показали као обећавајући предиктори неповољног клиничког тока ПТК и то може бити искоришћено у прогностичкој стратификацији пацијената. Сходно томе, резултати ове студије представљају помак на пољу биологије тумора. Свеукупна оцена прегледане докторске дисертације је позитивна. Резултати су публиковани у два рада у међународним часописима М21 категорије, а део резултата је изложен у виду три саопштења на скуповима међународног значаја (М34) и једног саопштења на скупу националног значаја (М64) штампаних у изводу, чиме су испуњени и формални услови неопходни за наредне академске кораке. На основу свега горе наведеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду–Биолошког факултета да прихвати позитивну оцену докторске дисертације кандидаткиње **Јелене В. Рончевић**, под насловом „**Полиморфизми у промотору гена за матриксну металопроотеиназу 9 и статус ацетилације с-Jun као потенцијални прогностички маркери папиларног тироидног карцинома код човека**” и тиме омогући кандидаткињи јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 17. јануар 2025. године

**КОМИСИЈА:**

---

др Соња Шелеметјев, виши научни сарадник  
Универзитет у Београду-Институт за примену нуклеарне енергије-ИНЕП

---

Др Светислав Татић, редовни професор  
Универзитет у Београду-Медицински факултет

---

др Маја Чакић-Милошевић, ванредни професор  
Универзитет у Београду-Биолошки факултет