

## **NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta, održanoj dana 21.03.2023. godine, broj 14/XIII-3/3-AS imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom:

### **“Povezanost mikro RNK sa kliničkim parametrima i odgovorom na radioterapiju kombinovanu sa temozolomidom kod bolesnika sa glioblastomom”**

kandidata dr Aleksandra Stepanovića, specijaliste radijacione onkologije, zaposlenog na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Mentori ove doktorske disertacije su prof. dr Marina Nikitović i viši naučni saradnik dr sc. Nina Petrović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Danica Grujičić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Marija Plješa Ercegovac, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Duško Kozić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija dr Aleksandra Stepanovića napisana je na 124 stranice i podeljena je na poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Disertacija sadrži ukupno 43 slike i 11 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica.

U **Uvodu** su opisani osnovni epidemiološki podaci o tumorima mozga, sa posebnim osvrtom na epidemiološke podatke o glioblastomu. Zatim, navedena je klasifikacija glioblastoma prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) iz 2016. i 2021. godine, i opisana etiopatogeneza glioblastoma i hereditarni sindromi povezani sa nastankom glioblastoma. Dalje, u uvodu su opisani značaj mutacije *IDH1* i *IDH2* gena, kao i metilacije promotora gena *O6-metilguanin-DNK-metiltransferaze* (MGMT) kod glioblastoma. Opisana je i predstavljena hipoteza o matičnoj ćeliji glioma. Sa kliničkog aspekta, predstavljeni su podaci o radiološkim metodama dijagnostike glioblastoma, sa posebnim osvrtom na značaj magnetne rezonancije (MR) endokranijuma i naprednih tehnika MR (MR spektroskopija, difuzioni tenzorski imidžing, funkcionalna MR, magnetno-rezonantna perfuzija mozga). Jasno je opisana klinička slika glioblastoma, a ilustrativno je prikazana simptomatologija, prema lokalizaciji tumora u mozgu. Objasnjeni su najbitniji modaliteti lečenja glioblastoma (hirurško lečenje i tipovi resekcije; osnove i tehnike radioterapije (RT), uz poseban osvrt na planiranje radioterapije glioblastoma i radiobiologiju glioblastoma; sistemsko lečenje glioblastoma). Potom, u uvodu su opisane i najbitnije karakteristike mikro RNK, tako da je u potpoglavlju opisana značaj mikro RNK u ćelijskim i fiziološkim procesima, značaj mikro RNK u patološkim stanjima i malignim bolestima, značaj mikro RNK kod glioblastoma, kao i međusobni uticaj mikro RNK sa jonizujućem zračenjem i radioterapijom. Na kraju, predstavljena je moguća toksičnost radioterapije i hemioterapije kod tumora mozga, uključujući i mehanizam te toksičnosti.

**Ciljevi** disertacije su jasno definisani. Prvi cilj je bio da se ispituju razlike u nivoima ekspresije miR-10b/21/34a pre, tokom i nakon zračenja i mogući uticaj na akutnu toksičnost i utvrđivanje vremenskog profila uočenih promena za moguće predviđanje akutne toksičnosti kod bolesnika sa glioblastomom. Drugi cilj disertacije je bio da se uporede promene nivoa ekspresije pojedinačnih miR-10b/21/34a kod pacijenata koji su razvili akutnu toksičnost i pacijenata bez akutne toksičnosti. Treći cilj je bio da se ispita povezanost između promene nivoa ekspresije miR-10b/21/34a sa kliničko - prognostičkim faktorima (veličina i lokalizacija tumora, patohistološki podtip i IDH1 mutacioni status) i ishodom lečenja kod bolesnika sa glioblastomom. Četvrti cilj je bio da se ispita nivo ekspresije miR-10b/21/34a kod operisanih bolesnika sa glioblastomom pre radioterapije i kod zdravih osoba u cilju utvrđivanja potencijalnih razlika u nivoima njihove ekspresije.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da su u ovom istraživanju bila uključena 43 pacijenta sa patohistološki verifikovanim glioblastomom. Pacijenti su bili lečeni u Klinici za neurohirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od oktobra 2017.

godine, do kraja 2020. godine. Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pacijenti koji su bili uključeni u ovo istraživanje, lečeni su maksimalno bezbednom hirurškom resekcijom, a potom primenom Stupovog protokola, odnosno primenom postoperativne radioterapije uz konkomitantnu hemioterapiju temozolomidom, a zatim adjuvantnom primenom temozolomida, do maksimalno 6. ciklusa. Jasno su definisani kriterijumi za isključivanje pacijenata iz istraživanja. U ovom poglavlju je navedeno da je kod pacijenata radioterapija bila planirana trodimenzionalnom zračnom terapijom (3D – CRT) ili volumetrijski modulisanom zračnom terapijom (VMAT), prema protokolu Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije koji je zasnovan na zvaničnim preporukama i vodiču za delinaciju ciljnih volumena kod radioterapije glioblastoma: ESTRO-ACROP. Na slikama su predstavljeni primeri planiranja radioterapije, sa ciljnim volumenima, simulacijom zračnih polja i distribucijom radioterapijske doze. Navedeno je da je zračna terapija sprovedena u konkomitantnom pristupu sa hemioterapijom temozolomidom u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup>, 7 dana nedeljno, od prvog do poslednjeg dana tokom radioterapije, te da je nakon 4 nedelje pauze, terapija nastavljena adjuvantnom primenom temozolomida do 6 ciklusa. Akutna toksičnost je procenjivana i ocenjivana nedeljno, primenom *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0* kriterijuma. Akutna toksičnost koja je zabeležena, praćena i gradirana kod ovih pacijenata bila je pojava glavobolje, mučnine, povraćanja, epileptičkih napada, zamora, somnolencije, konfuzije i agitiranosti. U toku istraživanja, procenjivan je i ishod bolesti. Definisani su sledeći parametri na osnovu kojih se procenjuje ishod bolesti: preživljavanje bez progresije bolesti – PFS (eng. *progression-free survival*) i ukupno preživljavanje – OS (eng. *overall survival*). Pored bolesnika sa glioblastomom, bila je uključena i grupa od 10 zdravih dobrovoljaca radi praćenja korelacije promene nivoa mikro RNK kod bolesnika sa glioblastomom, u odnosu na zdrave osobe. Uzimanje uzoraka krvi kod pacijanata učinjeno je pre početka radioterapije, tokom radioterapije (nakon 15. zračenja) i nakon završetka radioterapije (nakon poslednje frakcije zračenja). Za potrebe ispitivanja nivoa mikro RNK, navedeno je da su uzeti uzorci od 6 ml krvi sa EDTA za svaku tačku praćenja bolesnika, dok je izolacija i prečišćavanje mikro RNK (miRNK) molekula iz limfocita učinjena pomoću jasno opisanih reagenasa. Navedeno je da su koncentracije izolovanih molekula miRNK izmerene na BioSpec Nano spektrofotometru, a da su u cilju kvantifikacije nivoa ekspresije mikro RNK korišćeni jasno označeni esejji. Takođe, navedeno je da je umnožavanje cDNK molekula urađeno metodom kvantitativne lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu korišćenjem prajmera sa petljom (Stem-Loop RT-qPCR), a da su vrednosti relativne kvantifikacije analizirane 7500 System SDS softverom, komparativnom delta delta Cycle threshold metodom (ddCt), kao i pomoću jasno opisane formule. Opisane su i metode statističke analize

dobijenih podataka, a navedeno je da je za statističku obradu podataka korišćen program IBM SPSS Statistics 22.

**Rezultati** su sistematično i jasno predstavljeni.

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

U poglavlju **Zaključci** jasno su prikazani najvažniji zaključci, izvedeni iz dobijenih rezultata.

**Literatura** sadrži listu od 319 bibliografskih jedinica iz međunarodnih i domaćih publikacija koje su citirane prema Vankuverskim standardima.

## **B) PROVERA ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Povezanost mikro RNK sa kliničkim parametrima i odgovorom na radioterapiju kombinovanu sa temozolomidom kod bolesnika sa glioblastomom”, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je korišćena citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove 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 PREGLED DOBIJENIH REZULTATA**

Rezultati ovog istraživanja pokazala su da je najveći broj pacijenata bio muškog pola (69.8%). Prosečna starost pacijenata bila je 57.14 ( $\pm$  10.607) godina. Kod najvećeg broja pacijenata tumor je bio lokalizovan u slepoočnom režnju mozga (34.9%). U odnosu na patohistologiju, najčešće je dijagnostikovao konvencionalni glioblastom (90.7%). Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) kod pacijenata bila je 10 meseci, a medijana ukupnog preživljavanja (OS) bila je 15 meseci. Testiranje IDH1 mutacionog statusa pokazalo je da je najveći broj pacijenata (91.2%) imalo glioblastom, *IDH1-wild type*. 51.2% pacijenata je imalo neku od akutnih toksičnosti. Od pacijenata koji su imali toksičnost, 77.3% je toksičnost imalo nakon 30. frakcije RT sa TMZ. Prema *mixed-effect* linearnom modelu, utvrđeno je statistički

značajno povećanje gradusa toksičnosti tokom vremena zračne terapije sa TMZ ( $p < 0.001$ ). Pacijenti sa toksičnošću ( $N = 22$ ) pretežno su bili distribuirani u grupi pacijenata koji su imali glioblastom, NOS. Grupe pacijenata sa i bez toksičnosti nisu se statistički razlikovali u distribuciji prema polu i prosečnoj starosti. Univarijantna analiza je pokazala da su viši nivoi ekspresije miR-10b i miR-21 pretežno povezani sa većim gradusom toksičnosti, ( $p = 0.014$ ;  $p = 0.013$ ). Nivoi ekspresije miR-34a nisu bili povezani sa gradusom toksičnosti ( $p = 0.400$ ). U okviru grupa pacijenata bez toksičnosti i sa toksičnošću, nivoi ekspresije miR-34a bili su značajno povišeni na 15. i 30. frakciji zračne terapije, u odnosu na početne vrednosti ekspresije miR-34a ( $p < 0.001$ ). Značajne pozitivne korelacije uočene se među sve tri ispitivane mikro RNK, u sve tri praćene vremenske tačke. Tumori manji od 4 cm su imali statistički značajnu višu ekspresiju miR-10b ( $p = 0.027$ ) i miR-21 ( $p = 0.047$ ) u tački pre početka RT sa TMZ. Poređenjem razlika u nivoima ekspresije miR-10b/21/34a ispod i iznad medijane vrednosti miR-10b/21/34a i ishoda lečenja (PFS, OS), utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika za duži PFS, za vrednosti ekspresije iznad medijane za miR-21 ( $p = 0.034$ ) i miR-34a ( $p = 0.019$ ). Duži OS imali su pacijenti sa vrednostima ekspresije miR-10b iznad medijane ( $p = 0.042$ ). Nije bilo statističke značajnosti u OS između grupe koja je imala toksičnost i grupe pacijenata koja nije imala toksičnost. Rezultati bioinformatičke analize ukazali su da je gen BRCA1 zajednički ciljani gen za miR-10b/21/34a.

#### **D) UPOREDNA ANALIZA DOKTORSKE DISERTACIJE SA REZULTATIMA IZ LITERATURE**

Prema našim dosadašnjim saznanjima, do sada nije istraživani vremenski profil mikro RNK kod pacijenata sa glioblastomom koji su lečeni po Stupovom protokolu. Takođe, nije ispitivana ni moguća povezanost mikro RNK-10b/21/34a sa radiotoksičnošću i hemiotoksičnošću. Međutim, određivanje nivoa ekspresije brojnih mikro RNK je među aktuelnim dešavanjima u svetu nauke i sprovodi se u cilju identifikacije potencijalnog pouzdanog biomarkera za odgovor na datu terapiju, ali i prognozu malignih bolesti. Do sada je predstavljeno nekoliko cirkulišućih mikro RNK dobijenih iz plazme pacijenata, koji mogu biti potencijalni biomarkeri prognoze bolesti ili odgovora na terapiju kod pacijenata sa tumorima glave i vrata (Summerer i sar. 2015.). Takođe, ispitivan je i uticaj jonizujućeg zračenja na nivo ekspresije brojnih mikro RNK (Jia i sar. 2022). Rezultati pojedinih istraživanja su sugerisali da postoji spektar mikro RNK koji pokazuje različitu ekspresiju nakon zračenja ćelija glioblastoma, te su predstavljene brojne

mikro RNK koje mogu da podstiču radiorezistentnost ili radiosenzitivnost ćelija glioblastoma (Toraih i sar. 2019).

Istraživanje dr Stepanovića pokazalo je da su demografske karakteristike pacijenata iz njegovog istraživanja slične demografskim karakteristikama iz drugih relevantnih istraživanja. Naime, u istraživanju dr Stepanovića, više od dve trećine pacijenata je bilo muškog pola, dok je prosečna starost pacijenata bila 57.14 godine. U istraživanju objavljenom 2022. godine, zapaža se slična polna raspodela pacijenata, te su pacijenti muškog pola činili skoro dve trećine ispitivanih pacijenata (Brown i sar. 2022). Takođe, prosečna starost ispitivanih pacijenata bila je 59.2 godine života (Brown i sar. 2022), što je približno rezultatima iz istraživanja dr Stepanovića. Sva 43 pacijenta do početka radioterapije u konkomitantnom pristupu sa hemioterapijom temozolomidom, u istraživanju dr Stepanovića, imali su performans status (PS) 1. Međutim, jedan od kriterijuma za uključivanje u istraživanje je bio i taj da pacijenti imaju PS 0 ili 1. Podaci iz dostupne literature ukazuju na to da je većina pacijenata koja je lečena po Stupovom protokolu, imala PS 0, 1 i 2. Na primer, u Stupovoj studiji, u grupi pacijenata kod kojih je primenjena RT sa TMZ, PS 0 je imalo 39%, PS 1 je imalo 47%, a PS 2 je imalo 13% pacijenata (Stupp i sar. 2005). Neka istraživanja su ukazala na značaj lokalizacije tumora u mozgu. Studija dr Stepanovića pokazala je da je najveći broj pacijenata imao tumor lokalizovan u slepoočnom i čeonom režnju mozga. Neka istraživanja pokazala su da je zastupljenost prema lokalizaciji tumora u mozgu identična kao u studiji dr Stepanovića, tj. da je najčešće tumor mozga bio lokalizovan u slepoočnom, a potom u čeonom režnju (Donato i sar. 2007), dok druge studije navode čeonu rezanj, kao najčešću lokalizaciju (Caloglu i sar. 2009). U odnosu na IDH mutacioni status, više od polovine pacijenata u istraživanju dr Stepanovića je imalo *IDH1-wild type* (51.2%), potom „*not other specified*“ (NOS) (44.2%) i najmanji broj pacijenata je imao IDH1-mutirani glioblastom. Literatura takođe govori u prilog predominacije *IDH-wild type* glioblastoma, te je tako u jednom istraživanju 95% pacijenata imalo *IDH-wild type* (Christian i sar. 2019).

Jedan od ciljeva istraživanja dr Stepanovića bio je ispitivanje akutne toksičnosti, kao i razlike u nivoima ekspresije mikro RNK-10b/21/34a pre RT, tokom RT i nakon poslednje frakcije RT i njihov mogući uticaj na akutnu toksičnost (nije analizirana hematološka toksičnost). U Stupovoj studiji, u grupi pacijenata kod kojih je primenjena radioterapija sa TMZ (287 pacijenata), prostim sabiranjem dobijamo podatak da je ukupna toksičnost gradusa 2 bila zabeležena kod 200 pacijenata, a toksičnost gradusa 3 i/ili 4 kod 42 pacijenta (Stupp i sar. 2005). Prostim sabiranjem pacijenata iz Stupove grupe koji su imali nehematološku toksičnost, dobijamo broj od 168 pacijenata sa toksičnošću (Stupp i sar. 2005). Analizirajući navedene podatke, može se zaključiti da je i u istraživanju dr Stepanovića, kao i u Stupovoj

studiji, neku od akutnih toksičnosti (različitog gradusa) imalo više od 50% pacijenata. Dr Stepanović je u svom istraživanju ispitivao nivo ekspresije mikro RNK-10b/21/34a u 3 vremenske tačke tokom RT sa TMZ. U kandidatovom istraživanju, univarijantna analiza je pokazala da su viši nivoi ekspresije miR-10b i miR-21 pretežno povezani sa većim gradusom toksičnosti, a da nivoi ekspresije miR-34a nisu bili povezani sa gradusom toksičnosti. Na osnovu pregleda literature postoje sugestije da mikro RNK regulišu gene povezane sa produkcijom različitih citokina. Pojedina istraživanja ukazuju na to da miR-21 može biti povezana sa proizvodnjom TNF- $\alpha$  i IL-6 (Chakraborty i sar. 2020), dok miR-10b može da umanja stepen apoptoze izazvane jonizujućem zračenjem u ćelijama glioblastoma (Ye i sar. 2015). S druge strane, predstavljen je podatak da miR-34a može da ima ulogu kao ključni medijator u radijacionom oštećenju, a samim tim da može da ima ulogu i u zaštiti od jonizujućeg zračenja (Liu i sar. 2011). Kako je kandidatovo istraživanje prvo koje ispituje vremenski profil miR-10b/21/34a i korelaciju sa akutnom toksičnošću kod bolesnika sa glioblastomom, nismo pronašli studije za direktno poređenje. Međutim, pronašli smo studiju sa drugim kancerom, koja se može donekle porediti. Ispitivana je moguća povezanost mikro RNK sa genitourinarnom toksičnošću, kod pacijenata sa karcinomom prostate. Naime, istraživači su ispitivali povezanost nivoa ekspresije miR-21/146a/155 u 3 vremenske tačke (pre RT, nakon RT i na prvoj kontroli nakon sprovedene RT), sa akutnom genitourinarnom toksičnošću. Istraživači su uočili najviši nivo ekspresije miR-21 nakon sprovedene RT u grupi pacijenata koji su imali radiotoksičnost, kao i značajno više nivoe ekspresije miR-146a/155 kod pacijenata sa akutnom radiotoksičnošću, u odnosu na pacijente koji nisu imali radiotoksičnost (Kopčalić i sar. 2019). Analizirajući mehanizam radiotoksičnosti, pojedini autori su ispitivali nivo ekspresije i drugih molekula koji mogu biti pokazatelji toksičnosti. Na primer, pokazano je da je povećana koncentracija interleukina-6 povezana sa višim gradusom akutne genitourinarne toksičnosti kod pacijenata kod kojih se sprovodi RT u lečenju karcinoma prostate, dok je nivo ekspresije TGF- $\beta$  bio snižen tokom lečenja RT (Stanojković i sar. 2020). Dalje, kandidat je ispitivao postojanje povezanosti između nivoa ekspresije miR-10b/21/34a sa kliničko patološkim faktorima. U prilog tome govori podatak da je mikro RNK-21 prepoznata kao jedan od najjačih onkogeni i da igra ključnu ulogu u kancerogenezi, metastatskom potencijalu i relapsu bolesti (Liu i sar. 2014), kao i da se miR-10b smatra visoko onkogenom mikro RNK i da može uticati na tumorogenezu (Chen i sar. 2021). Takođe, u literaturi nismo pronašli podatke o vremenskom profilu miR-10b/21/34a kod pacijenata sa glioblastomom i njihovom povezanošću sa kliničko-patološkim faktorima i sa ishodom bolesti za direktno poređenje rezultata. Međutim, literatura je pokazala da su u toku istraživanja koja ispituju nivo ekspresije različitih mikro RNK kod drugih kancera. Tako, na primer, istraživači su pronašli i izvestili da je nivo ekspresije

miR-32 kod hepatocelularnog karcinoma bio u pozitivnoj korelaciji sa brojem fokusa i veličinom tumora, ali bez značajnosti sa drugim kliničko-patološkim faktorima, kao što su pol, starost i diferentovanost tumora (Yang i sar. 2018.). Pojedina istraživanja ukazala su na onkogeno svojstva određenih mikro RNK, kao i na to da je prekomerna ekspresija miR-21 u ćelijama i tkivu glioblastoma povezana sa radiorezistentnošću ćelija glioblastoma (Chao i sar. 2013), što može uticati na neuspeh terapije i lošije preživljavanje pacijenata. Dr Stepanović je, između ostalog, analizirao i nivo ekspresije miR-10b/21/34a sa ukupnim preživljavanjem pacijenata (OS) i preživljavanjem bez progresije bolesti (PFS). Medijana ukupnog preživljavanja pacijenata iz istraživanja dr Stepanovića bila je 15 meseci, dok je medijana PFS bila 10 meseci. U Stupovoj studiji, medijana ukupnog preživljavanja je iznosila 14.6 meseci, dok je medijana PFS bila 6.9 meseci (Stupp i sar. 2005). U rezultatima kandidata utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika za duži PFS, za vrednosti ekspresije iznad medijane za miR-21 i miR-34a. Nedavno je opisano da su nivoi ekspresije miR-21 u obrnutoj korelaciji sa dužinom preživljavanja pacijenata sa glioblastomom (Aloizou i sar. 2020). Ono što se može zapaziti u tabelama ovog preglednog rada (Aloizou i sar. 2020), jeste da je nivo ekspresije većinski određivan iz moždanog tkiva i ćelijskih linija glioblastoma, dok je u kandidatovom istraživanju, ekspresija mikro RNK određivana samo iz uzoraka krvi pacijenata, na šta se i kandidat kritički osvrće u diskusiji disertacije.

## **E) OBJAVLJENI RADOVI KOJI ČINE DEO DOKTORSKE DISERTACIJE**

**1) Stepanović A, Nikitović M, Stanojković TP, Grujičić D, Bukumirić Z, Srbljak I, Ilić R, Milošević S, Arsenijević T, Petrović N. Association between microRNAs 10b/21/34a and acute toxicity in glioblastoma patients treated with radiotherapy and temozolomide. Sci Rep. 2022;12(1):7505. doi: 10.1038/s41598-022-11445-9. M21 IF 4.996**

*Pregledni rad u časopisu Medicinski podmladak:*

**1) Stepanović A, Nikitović M, Petrović N. MicroRNAs in high grade gliomas: What is their role? Medicinski Podmladak. 2023; doi:10.5937/mp74-41114**



## **F) ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija pod nazivom "**Povezanost mikro RNK sa kliničkim parametrima i odgovorom na radioterapiju kombinovanu sa temozolomidom kod bolesnika sa glioblastomom**" kandidata **dr Aleksandra Stepanovića** predstavlja jedinstveni koncept koji se odnosi na određivanje vremenskih profila miR-10b/21/34a kod pacijenata sa glioblastomom, odnosno na to da se mikro RNK-10b/21/34a menjaju tokom hemio-radioterapije i da su povezane sa akutnom toksičnošću.

Ova disertacija predstavlja originalan naučni doprinos jer do sada nije ispitivan vremenski profil mikro RNK-10b/21/34a kod pacijenata sa glioblastomom koji su lečeni po Stupovom protokolu, kao ni moguća povezanost navedenih mikro RNK sa akutnom toksičnošću primenjenog lečenja, kliničko - prognostičkim faktorima i ishodom lečenja.

Koncept ove disertacije je jedinstven, jer sugeriše da se dinamične promene, kao što su varijacije nivoa ekspresije mikro RNK, potencijalno mogu koristiti kao parametri za predikciju radiosenzitivnosti, odgovora na zračnu terapiju i predikciju akutne toksičnosti. Određivanje mikro RNK profila u određenim vremenskim tačkama tokom tretmana može predstavljati značajan napredak u oblasti istraživanja onkologije, radiobiologije i molekularne biologije i potencijalno uticati na personalizaciju tretmana.

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, dr Aleksandra Stepanovića, specijaliste radijacione onkologije, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandra Stepanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.04.2023.

ČLANOVI KOMISIJE:

MENTORI:

---

Prof. dr Danica Grujičić

---

Prof. dr Marina Nikitović

---

Prof. dr Marija Plješa Ercegovac

---

dr sc. Nina Petrović, viši naučni saradnik

---

Prof. dr Duško Kozić