

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВЦУ

П. б. бр.	17 12 19		
Орг.			ПРЕДНОСТ
05	16242/1-1		

**1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-716/44 од 16.09.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Мирослава Мишовића и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

**„Повезаност концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* са патохистолошким, лабораторијским и радиолошким карактеристикама карцинома простате“**

На основу одлуке Већа, предложена Комисија у саставу:

**1. Проф. др Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;

**2. Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;

**3. Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука следећи:

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др Мирослав Мишовић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

## 2.1. Биографија кандидата

Др Мирослав Мишовић је рођен 11.11.1977. ОШ „Војвода Мишић“ у Београду је завршио 1992. године, а Земунску гимназију 1996. године. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршио 2003 године. Обавезан лекарски стаж је обавио у Клиничком центру Србије и Дому здравља „Стари град“ у Београду, а стручни испит за доктора медицине положио 2004. године у Министарству здравља Републике Србије. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Онкологија, уписао је школске 2012/13. Положио је 2014. године усмени докторски испит из Онкологије.

Специјалистичке студије из области Радиологије на Институту за радиологију Војномедицинске академије (ВМА), у Београду, завршио је 2012. године, а звање примаријуса стекао 2019. године.

У звање асистента за ужу научну област Радиологија, Медицинског факултета, Универзитета одбране (ВМА) у Београду изабран је 2017. године. Аутор и коаутор већег броја стручних радова који су објављени у домаћим стручним часописима и презентовани на домаћим и страним конгресима.

Предавач је на секцијским састанцима Радиолошке секције СЛД, у радиолошким школама Удружења за медицински имиџинг Србије (ултразвук, колор Допплер и ЦТ), као и у школама у организацији Српског удружења за ултразвук у медицини (ултразвук и колор Допплер).

Члан је радиолошке секције Српског лекарског друштва, Удружења радиолога Србије (УРС) и Европског удружења радиолога (ЕСР)

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

### Наслов:

„Повезаност концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* са патохистолошким, лабораторијским и радиолошким карактеристикама карцинома простате“

### Предмет:

Предмет овог истраживања је испитивање значаја слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* као биомаркера код пацијената са карциномом простате и корелација његове концентрације у плазми са резултатима *MDCT* стејџинга, патохистолошког налаза и *PSA*.

### Хипотезе:

Концентрација слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* је код пацијената са карциномом простате нижа у односу на здраву популацију, опада са степеном прогресије болести, преоперативно нижа је у односу на постоперативне вредности и негативно корелира са концентрацијом *PSA*, вредношћу *PSA f/t* и патохистолошким градусом.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Мирослав Мишовић је објавио рад у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

- **Mišović M**, Golubović J, Sekulić I, Dragović S, Rančić N. Possibility of radiological diagnostics of splenic artery pseudoaneurysm- a case report and review of literature, *Acta Medica Medianae*. 2019; doi:10.5633/amm.2019.0325. **M51**

#### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином простате је четврти најчешћи малигнитет у општој популацији, а други по учесталости у мушкој популацији широм света. Процењује се да у свету годишње од карцинома простате оболи преко 1,1 милион људи, а умре преко 300.000 људи, што га чини другим водећим узроком смрти од карцинома у мушкој популацији. Познати фактори ризика за настанак карцинома простате су године старости, расна припадност, наследни фактори и навике у исхрани, а као могући фактори ризика се наводе и гојазност, одређена занимања, физичка и сексуална неактивност, полно преносиве болести, пушење и умерено конзумирање жестоких алкохолних пића. Карцином простате најчешће даје метастазе у кости. Петогодишње преживљавање пацијената са локализованим стадијумом болести је приближно 100%, док је код пацијената са метастатском болешћу мање од 30%, што указује на значај откривања болести у раној фази.

Рано откривање и лечење код асимптоматских пацијената са карциномом простате значајно смањује морталитет и побољшава квалитет живота. У циљу раног откривања и лечења карцинома простате може се спроводити скрининг који подразумева одређивање серумског *PSA* (простата специфични антиген) и дигиторектални преглед или трансректални ултразвучни преглед простате, док је биопсија неопходна за постављање дијагнозе. Према препорукама Америчког удружења уролога (engl. *American Urological Association, AUA*) и Америчког удружења за храну и лекове (engl. *Food and Drug Administration, FDA*), сви мушкарци старији од 50 година и они са позитивном породичном анамнезом за карцином простате старији од 40 година треба сваке године да проверавају ниво *PSA* и иду на превентивни дигиторектални преглед.

*PSA* је гликопротеин који по својој биолошкој функцији припада класи ензима-серинских протеаза, а секретују га бенигне или малигно трансформисане секреторне ћелије простате и представља примарни протеин семене течности. Његов пораст у циркулацији је последица оштећења базалних мембрана жлезда и повећане васкуларизације ткива простате, тако да није искључиво условљен повећаном активношћу секреторних ћелија. Представља орган специфичан туморски маркер који је високо сензитиван, али ниже специфичности за карцином простате.

За одређивање стадијума карцинома простате користи се трансректални дигитални или ултразвучни преглед простате, након којих следе цитолошки и хистолошки преглед биоптираног ткива. Најчешће коришћена класификација за одређивање клиничког стадијума болести је *AJCC TNM* систем (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*), којим се одређује величина примарног тумора, постојање регионалних и удаљених метастаза. Прогноза и избор терапије директно зависе од збирног хистолошког градуса тумора (engl. *Gleason score*, који представља збир првог и другог доминантног хистолошког градуса) и клиничког стадијума. У циљу раног одређивања клиничког стадијума, као и пређења пацијената након оперативне, радио и

хемиотерапије, изводе се иницијални и контролни *MDCT* (мултидетекторска компјутеризована томографија) прегледи грудног коша, абдомена и мале карлице и одређује се ниво *PSA*.

### 2.5. Значај и циљ истраживања

Уочено је да је експресија *GAS5* (engl. *Growth Arrest Specific transkript 5*) ланца некодирајуће *RNK* смањена у ткиву карцинома простате, а нижи нивои експресије *GAS5* су у корелацији са већим димензијама тумора, вишим хистолошким градусом и вишим стадијумима у *TNM* класификацији. Упоредна анализа експресије *GAS5* и прогнозе болести, показала је да пацијенти са ниским нивоом експресије *GAS5* имају краће време преживљавања и склонији су настанку метастаза. Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању значаја концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* у дијагностици карцинома простате, а код пацијената са карциномом простате као предиктивног и прогностичког маркера праћења ових пацијената након оперативног или конзервативног облика лечења.

#### Циљеви

1. Упоредна анализа концентрације *lncRNA GAS5* у плазми код пацијената са карциномом простате и здравих добровољаца.
2. Анализа концентрације *lncRNA GAS5* у плазми код оперисаних пацијената са карциномом простате преоперативно и постоперативно.
3. Корелација резултата добијених *MDCT* стејцингом, патохистолошког налаза и концентрације туморског маркера *PSA* са концентрацијом слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* код пацијената са карциномом простате.

### 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Улога кратких некодирајућих ланаца *RNK* (engl. *small non-coding RNA-sncRNA*) као што је *miRNK* у контроли апоптозе је добро утврђена, док су дугачки некодирајући ланци *RNK* (engl. *long non-coding RNA-lncRNA*) мање истраживани. *LncRNA* су група некодирајућих *RNK* молекула (engl. *non-coding RNA ncRNA*) чија дужина је већа од 200 нуклеотида и који немају способност кодирања протеина, већ играју друге важне улоге у биолошким процесима у ћелији. Њихова улога у патогенези појединих тумора доказана је у новијим истраживањима. Идентификовани су поједини *ncRNA* који контролишу преживљавање ћелија тумора. Ту спадају: *PCGEM1-prostate cancer gene expression marker 1*, *PRNCR-prostate cancer noncoding RNA-1* и *PCAT1-prostate cancer-associated transcript 1*. Ниво експресије *lncRNA* се мења током прогресије тумора: расте (*HOTAIR-HOX transcript antisense RNA*) или смањује (*DRAIC-Downregulated RNA in cancer*). Досадашња молекуларна испитивања указују да дугачки некодирајући ланци *RNK* могу бити нови и значајни биолошки маркери за рано откривање, дијагнозу (*PCA3-prostate cancer antigen 3*), прогнозу (*SChLAPI-Second chromosome locus associated with prostate-1*), предикцију (*MALAT-1-metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1*) и постоперативно праћење пацијената са карциномом простате. С обзиром на њихову динамичну улогу код карцинома простате, могу послужити и као терапеутске мете (*HOTAIR-HOX transcript antisense RNA*) помажући

у спречавању развоја отпорности на кастрацију, одржавању стабилне болести и појаве метастаза. *GAS5* представља ланац некодирајуће *RNK* дугачак 630 нуклеотида, који се преписује са гена лоцираног на хромозому 1q25. *GAS5* има улогу у супресији туморског раста, а његова вредност је ниска код бројних тумора, што има утицаја на ћелијску пролиферацију и спречавање апоптозе. *GAS5* је тумор супресорска *lncRNA* која промовише апоптозу тако што раздваја комплекс андроген/ андрогени рецептор и спречава везивање тог комплекса за циљне гене. Када туморске ћелије стекну резистенцију на кастрацију, ниво *GAS5* опада. Такође, ниво експресије *GAS5* може смањити ефикасност хемотерапије. *GAS5* повећава експресију главног ћелијског тумор супресора *p53* и игра важну улогу у посредовању *p53* одговора на оштећење *DNK*. Такође, примећено је да *GAS5* за индукцију апоптозе не захтева присуство *p53* молекула, јер могу покренути апоптозу и код неких туморских ћелија које немају експримиран *p53* ген.

Боље разумевање молекуларних механизма у основи туморогенезе несумњиво ће помоћи у дизајнирању оптималних модалитета циљне терапије.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Истраживање ће бити реализовано као клиничка, опсервациона, аналитичка, проспективна студију типа случај- контрола. За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду, као и начелника клиника и института Војномедицинске академије у Београду на којима ће се спровести истраживање. Учествовање у студији би подразумевало потписани пристанак информисаног пацијента.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Истраживање ће бити спроведено током 2018. и 2019. године на случајевима пацијената са доказаним карциномом простате, оперативно или конзервативно леченим у Клиници за урологију ВМА, као и на младим, здравим добровољцима који ће чинити контролну групу. Комплетно истраживање било би спроведено на Клиници за урологију, Институту за медицинска истраживања, Институту за радиологију, Институту за патологију и Институту за медицинску биохемију Војномедицинске академије у Београду.

### **2.7.3. Узорковање**

Пацијенти ће бити регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који испуне критеријуме укључења и искључења биће укључени у формирању групе случајева и контролне групе, а до попуне планираног броја на основу снаге студије.

У студији ће учествовати пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

1. пацијенти са патохистолошки постављеном дијагнозом карцинома простате,
2. потписан формулар пристанка информисаног пацијента.

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања биће следећи:

1. пацијенти млађи од 18 година,
2. лица са посебним потребама,
3. пацијенти са другим малигнитетима,
4. повреда протокола студије.

У студији ће, у склопу контролне групе, учествовати млади и здрави добровољци који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

1. особе старије од 18 година,
2. потписан формулар пристанка информисаног пацијента.

Критеријуми за искључивање из контролне групе биће следећи:

1. лица са посебним потребама,
2. концентрација *PSA* у серуму  $< 2,0$  ng/ml,
3. пацијенти са другим малигнитетима,
4. повреда протокола студије.

Група случајева ће бити подељена на две подгрупе на основу прогностичких група *AJCC*, при чему ће прву подгрупу чинити пацијенти из I и II прогностичке групе (прогностичке групе *AJCC* су дефинисане табелом у поглављу Независне варијабле), док ће другу подгрупу чинити пацијенти из III и IV прогностичке групе *AJCC*.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

##### Независне варијабле

У студији ће бити анализирани социодемографске и антропометријске (старост, телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе) карактеристике. Такође ће се анализирати најзначајније факторе ризика за развој карцинома простате (хередитет, алкохолизам и пушење и физичка и сексуална активност).

Величина, патохистолошка врста тумора и одсуство/присуство локалних и удаљених метастатских промена утврђиваће се *MDCT* прегледом грудног коша, абдомена и мале карлице, као и патохистолошким налазом којим ће се утврђивати патохистолошки стадијум (*Gleason score*), туморски волумен, перинеурална, васкуларна и лимфатичка инвазија, односно градус према *TNM* класификацији.

*MDCT* прегледи ће се радити на Институту за радиологију ВМА на апарату *Toshiba Aquilion<sup>TM</sup> PRIME* у нативној фази и након интравенске апликације контрастног средства у артеријској и венској фази.

Патохистолошки налази ће се радити на Институту за патологију ВМА. За пацијенте који буду лечени оперативно у истраживању ће се користити дефинитивни, постоперативни патохистолошки налаз, док ће се за пацијенте који буду лечени конзервативно користити патохистолошки налаз добијен биопсијом простате којим је и доказан карцином простате.

*Gleason score* (*Gleason grading system*) представља систем градирања карцинома простате на основу његовог микроскопског-патохистолошког изгледа, при чему се на малом увећању микроскопа анализира поремећај жлездане архитектуре. Вредности *Gleason score-a* су у распону од 2- 10, при чему више вредности представљају

индикатор агресивности тумора и лошије прогнозе. На основу *Gleason score-a* пацијенти се могу поделити у пет градусних група:

1. I градусна група- *Gleason score*  $\leq 6$ ,
2. II градусна група- *Gleason score* 7 (3+4),
3. III градусна група- *Gleason score* 7 (4+3),
4. IV градусна група- *Gleason score* 8,
5. V градусна група- *Gleason score* 9- 10.

*TNM* класификација тумора простате се заснива на процени локалне захваћености простате тумором (*T*), нодалном статусу (*N*) и постојању удаљених метастаза (*M*). Што се тиче локалне захваћености простате тумором разликују се инкапсулирани или орган ограничени (*T1* и *T2*) стадијуми и екстракапсуларни или локално узнапредовали (*T3* и *T4*) стадијуми. Сви *T* стадијуми имају по неколико подстадијума који се обележавају малим словима иза слова *T* (*a*, *b*, *c*...), а могу се дефинисати и као клинички *T* стадијуми (*cT*) или патолошки *T* стадијуми (*pT*).

На основу *TNM* класификације, концентрације *PSA* и градусне групе (*Gleason score*) пацијенти са карциномом простате су подељени у четири прогностичке групе (*American Jount Commuttee on Cancer, AJCC*):

<i>AJCC</i> прогностичке групе	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>PSA</i>	градусне групе
I	<i>cT1a-c, cT2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 10	1
	<i>pT2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 10	1
IIa	<i>cT1a-c, cT2a</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	$\geq 10 < 20$	1
	<i>cT2b-c</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 20	1
IIb	<i>T1- 2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 20	2
IIc	<i>T1- 2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 20	3
	<i>T1- 2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	< 20	4
IIIa	<i>T1- 2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	$\geq 20$	1-4
IIIb	<i>T3- 4</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	било који	1-4
IIIc	било који <i>T</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>	било који	5
IVa	било који <i>T</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>	било који	било која
IVb	било који <i>T</i>	било који	<i>M1</i>	било који	било која

#### Зависне варијабле:

Ниво експресије *lncRNA GAS5* одређиваће се на Институту за медицинска истраживања ВМА. Пацијентима који ће се лечити конзервативно ниво експресије *lncRNA GAS5* ће се одређивати само једном, пре почетка терапије, док ће се оперативно леченим пацијентима одређивати два пута, преоперативно и два месеца након операције на првој контроли. У ту сврху периферна крв пацијената (2 ml) ће бити узимана

венепункцијом у епрувете са *EDTA* и у временском оквиру од два сата центрифугирана на температури од 4°C, 10 минута на 1200 g, а потом при истим условима на 12000 g како би се добила плазма ослобођена ћелија, ћелијских органела и других ћелијских остатака. Плазма ће бити замрзавана на -60°C до изолације *RNK*.

Укупна *RNK* ће бити изолована комерцијалним китом према упутству произвођача. Концентрација изоловане *RNK* ће се одређивати на апарату *EpochTM2*, (опција *Take3TM*) (*BioTek® Instruments Inc, SAD*), а на основу апсорбације узорка на 260 nm.

Укупна *RNK* изолована из узорака плазме ће бити преведена у комплементарну *DNK* коришћењем комерцијалног кита за *RT-PCR* према упутству произвођача. Ниво експресије *lncRNA GAS5* ће бити анализиран *RQ-PCR* методом помоћу *SYBR Green* боје на апарату *7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems, SAD)*. Паралелно са *lncRNA GAS5*, за сваки узорак ће се умножавати и *GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase)* ген као ендогена референца. Квантификација експресије *lncRNA GAS5* ће се заснивати на поређењу *Ct* вредности за *lncRNA GAS5* и *GAPDH* (релативна квантификација -  $\Delta\Delta Ct$  метода). Узорци ће бити анализирани у трипликату, а као *Ct* вредност ће се узимати средња вредност.

Концентрација туморског маркера *PSA* у серуму ће се одређивати на Институту за медицинску биохемију ВМА, на апарату *Beckman Coulter UnuCel DxI 800*. За потребе одређивања концентрације *PSA* у серуму пацијентима ће се узимати једна епрувета периферне венске крви из које ће се центрифугирањем на 3000 g издвајати серум који ће се користити за анализе. Анализе ће се радити имуноензимским „сендвич“ тестом, а користити ће се стандардни реагенси препоручени од стране произвођача апарата.

#### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80%, вероватноћа  $\alpha$  грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група) да би се пронашла значајна разлика у вредности концентрације биолошког маркера *lncRNA GAS5* између пацијената са карциномом простате и здравих мушкараца (*lncRNA GAS5* код пацијената са карциномом простате  $6300 \pm 1200$ ; *lncRNA GAS5* код здравих пацијената  $3900 \pm 800$ ) (13) израчуната је потребна величина узорка *t* тестом за независне узорке, користећи *G\*Power 3.1*, од 5 пацијената по групи (величина ефекта 2,3533936). Планира се да се укључи укупно по 30 пацијената у свакој од анализираних подгрупа, односно око 90 пацијената (30 здравих, 30 у I и II прогностичкој групи и 30 у III и IV прогностичкој групи).

#### 2.7.6. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistucs*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана  $\chi^2$  тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардне девијације или медијане са интеркварталним распоном, док ћемо за разлике у континуалним варијаблима користити Студентов *t* тест за независне или зависне узроке или Ман-



Витнијев тест или Вилкоксонов тест, у зависности од нормалности расподеле која ће бити проверена на основу Колмогоров- Смирновљевог теста. Ако се укаже потреба биће коришћена и батерија тестова *ANOVA* и њене непараметарске алтернативе (Крускал- Валис или Фридманов тест). Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода ће бити испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и биће изражена као унакрсни однос шанси („*odds ratio*“) са 95% интервалом поверења. Корелација између варијабли ће бити испитана уз помоћ Пирсове или Спирманове корелације у зависности од нормалности расподеле података, а јачина корелације ће бити процењивана на основу стандардних Кохенових критеријума:  $r > 0,5$  веома јака корелација;  $r 0,3- 0,49$  средње јака корелација;  $r < 0,29$  слаба корелација. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове докторске тезе допринеће утврђивању значаја концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* у дијагностици карцинома простате, а код пацијената са карциномом простате као дијагностичког и прогностичког маркера праћења ових пацијената након оперативног или конзервативног облика лечења. Уколико добијени резултати буду афирмативни, очекује се да ће ова студија подстаћи многе клиничаре да користе концентрацију слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* као дијагностички и прогностички маркер за карцином простате. Потврђивање значаја концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* код пацијената са карциномом простате отворило би пут даљим истраживањима улоге концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* у одређивању терапије и процени терапијског одговора код ових пацијената.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Циљ овог истраживања је да се корелира концентрација слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* у плазми код пацијената са карциномом простате и здравих добровољаца, као и преоперативне и постоперативне вредности код оперисаних пацијената. Такође, да се упореди концентрација туморског маркера *PSA*, резултата добијених *MDCT* стејџингом и патохистолошких параметара са концентрацијом слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* код оболелих од карцинома простате.

Очекује се да ће истраживање утврдити значај слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* као дијагностичког, прогностичког и предиктивног биомаркера за карцином простате.

## 3. Предлог ментора

За ментора дисертације Комисија предлаже др Бојану Цикоту-Алексић, научног сарадника, Института за експерименталну медицину ВМА у Београду, ужа научна област биологија-хумана генетика.

### 3.1. Компетентност ментора

1. Surbatovic M, Grujic K, **Cikota B**, Jevtic M, Filipovic N, Romic P, Strelac N, Magic Z. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10,

- cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010;25(3):542.e1-8.
2. Tarabar O, **Cikota-Aleksić B**, Tukić L, Milanović N, Aleksić A, Magić Z. Association of interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  and transforming growth factor- $\beta$  gene polymorphisms with the outcome of diffuse large B-cell lymphomas. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(1):186-92.
  3. Grdinić A, Vojvodić D, Ilić V, Magić Z, Dukanović N, Radovanović M, Miljić P, Obradović S, Majstorović I, **Cikota B**, Ostojić M. [The importance of tests applied to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy in patients with recurrent coronary stent thrombosis]. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(4):328-32.
  4. Kandolf Sekulović L, **Cikota B**, Jović M, Skiljević D, Stojadinović O, Medenica L, Magić Z. The role of apoptosis and cell-proliferation regulating genes in mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2009 Jul;55(1):53-6.
  5. **Cikota BM**, Tukić LJ, Tarabar OT, Stamatović DT, Elez MN, Magić ZM. PCR-based clonality assessment in patients with lymphocytic leukaemias: a single-institution experience. *J Genet.* 2009;88(3):309-14.
  6. Strelić N, Bojović J, Pavlica L, **Cikota-Aleksić B**, Miličić B, Magić Z. Detection of bacteria and analyses of *Chlamydia trachomatis* viability in patients with postvenereal reactive arthritis. *Intern Med J.* 2014;44(12a):1247-51.
  7. Aleksić A, Trkulja M, **Cikota-Aleksić B**, Aleksić D. Analysis of job stress in workers employed by three public organizations in Serbia. *Int J Occup Med Environ Health.* 2013;26(3):373-82.
  8. Atanaskovic L, **Cikota-Aleksić B**, Tarabar O, Trimcevic J, Zivanovic-Ivic A, Marjanovic S, Magic Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J BUON.* 2016;21(6):1459-1465.

#### 4. Научна област дисертације

Онкологија

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Весна Станковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;

2. Проф. др Предраг Алексић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;

3. Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан;

### Закључак и предлог Комисије:

На основу увида у досадашњи научно-истраживачки рад и публиковане радове др Мирослава Мишовића, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном раду чији је циљ да се испита дијагностички, терапијски, прогностички и предиктивни значај концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* код пацијената са карциномом простате.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата др Мирослава Мишовића имати научни и практични значај и да ће добијени резултати допринети да концентрација слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* буде један од биомаркера у дијагностици и праћењу пацијената са карциномом простате.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Мирослава Мишовића под називом: „Повезаност концентрације слободне циркулишуће *lncRNA GAS5* са патохистолошким, лабораторијским и радиолошким карактеристикама карцинома простате“ и одобри њену израду.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**1. Проф. др Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;



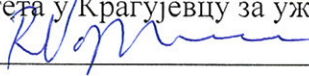
---

**2. Проф. др Предраг Алексић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;



---

**3. Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан;



---

У Крагујевцу, 08.10.2019. године.