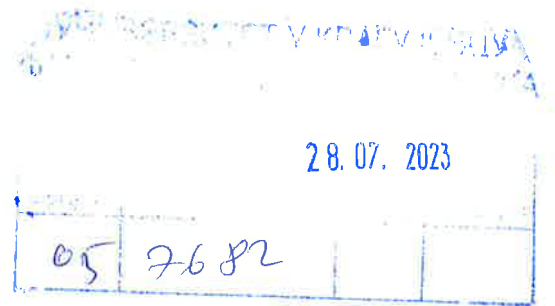


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 14.06.2023. године, одлуком број IV-03-423/27, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа повезаности полиморфизама гена за **BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A** и **ATG16L1** са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним В-лимфомом великих ћелија“ кандидата Анђелине Живановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Небојша Анђелковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф.др Биљана Љујић**, ванредни професор за ужу научну област генетика, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан
3. **Доц.др Данијела Лековић**, доцент за ужу научну област интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Анђелине Живановић и подноси Наставно-научном већу следећи

**2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације**

**2.1. Опис докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Анђелине Живановић под називом „Анализа повезаности полиморфизама гена за **BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A** и **ATG16L1** са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним В-

лимфомом великих ћелија“ урађена је под коменторством др сци. биол. Бојане Цикота-Алексић, вишег научног сарадника на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Биологија (хумана генетика) и проф. др Светлане Ђукић, ванредног професора за ужу научну област Интерна медицина, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

У Уводу докторске дисертације приказана су актуелна знања о дефиницији, етиопатогенези, епидемиолошким карактеристикама, подели, дијагнози, лечењу и прогнози DLBCL. Посебна пажња је посвећена различитим терапијским модалитетима и прогностичким критеријумима. Након тога изнета су актуелна сазнања о физиолошкој улози *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L1* гена, те о патофизиолошким последицама полиморфизма гена за *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L1* у различитим патолошким стањима, посебно код дифузног Б крупноћелијског лимфома.

Циљеви докторске дисертације су јасно и прецизно дефинисани, а односе се на испитивање учесталости rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 полиморфизама код оболелих од DLBCL, као и испитивање повезаности између rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 полиморфизама и клиничких карактеристика оболелих, те анализу повезаности са тераписким одговором, током и исходом лечења код оболелих од DLBCL.

У поглављу Материјал и методе детаљно је описан дизајн ове клиничке, неинтервентне ретроспективно-проспективне студије које је спроведено код болесника лечених од маја 2005.године до децембра 2021. године у Клиници за хематологију, Институту за медицинска истраживања, Институту за патологију и судску медицину, Централној клиничкој лабораторији и Институту за радиологију Војномедицинске академије (ВМА). Дизајн студије је одобрила Етичка комисија ВМА, Београд, Србија, у складу са принципима наведеним у Хелсиншкој декларацији. Истраживањем је обухваћено 130 болесника са утврђеном дијагнозом DLBCL која је била заснована на хистопатологији и имунохистохемији према класификацији Светске здравствене организације (WHO) из 2008. године. Болесници су након завршене дијагностике стратификовани у клиничке стадијуме болести (CS I-IV) према AnnArbor класификацији. Од прогностичких маркера DLBCL коришћени су: Интернационални прогностички индекс IPI (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993) који

је одређиван на основу пет параметара: животна доб (>60 година), Ann Arbor клинички стадијум (III/IV CS), ниво лактатне дехидрогеназе у крви, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус и више од једног захваћеног екстралимфатичног органа. Болесницима је из узорка периферне крви извршена изолација ДНК, а генотипизација rs1042522, rs2279115, rs2241880, rs1801274 и rs396991 је изведена помоћу TaqMan есеја за алелску дискриминацију Real time PCR методом.

Резултати докторске дисертације су јасно и систематично представљени и садрже 3 слике и 12 табела. Из приказаног је закључено да су испитивани генотипови повезани са клиничким стадијумом (*TP53* CG+CC vs GG), екстранодалном болешћу [(*ATG16L1* AG vs AA; AG vs GG); (*BCL2* CC+CA vs AA; CC vs CA+AA); *FCGR3A* VV vs FF; FF vs FV+VV; FF+FV vs VV, прогностичким скоровима (NCCN IPI: HH vs HR+RR; aaIPI: HH vs HR+RR), LMR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG) и NLR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG), али није нађен утицај на одговор на терапију, релапс болети, компликације повезане са терапијом, OS и PFS. Болесници са *ATG16L1* AA имали су већу стопу преживљавања од носилаца GG генотипа. Када су били подвргнути радиотерапији, болесници са *ATG16L1* алелом А или AA генотипом имали су боље OS. Резултати показују повезаност *TP53* rs1042522 са клиничким стадијумом, *ATG16L1* rs2241880 са екстранодалном болешћу, LMR и NLR, *BCL2* rs2279115 и *FCGR3A* rs396991 са екстранодалном болешћу и *FCGR2A* rs180274 са прогностичким скоровима. Утицај генотипова *ATG16L1* на OS код болесника који су подвргнути радиотерапији, указује на значај појединачних SNP-а у појединим подгрупама DLBCL.

У поглављу Дискусија, добијени резултати су анализирани, објашњени и упоређени са резултатима других актуелних релевантних научних радова. У докторској дисертацији је цитирано 548 референци.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Дифузни Б крупноћелијски лимфом (DLBCL), представља најчешћи хистолошки ентитет неходжинских лимфома (NHL) са учесталošћу од 30-40%. Реч је о агресивном

типу лимфома кога карактерише изузетна хетерогеност биологије тумора, патолошких (морфолошких/имунохистохемијских) особина, клиничке слике и одговора на терапију.

„Златни стандард“ у лечењу DLBCL је имунохемотерапија по протоколу R-CHOP којом се постиже дугорочна контрола болести у 90% болесника ограниченог и код 60% болесника са узнатпредовалим стадијумом. Релапс болести развиће 45-50% болесника. Трећина болесника са релапсом не постиже одговор применом друге терапијске линије, укључујући и аутологу трансплантацију матичних ћелија хематопоезе. Упркос присуству бројних хематолошких прогностичких параметара, преживљавање је било варирајуће унутар исте подгрупе болесника због чега је потребна нова прогностичка стратегија у циљу персонализације терапијског режима. Прогностички биомаркери су важни за избор модалитета лечења и предвиђања. У претходним студијама је испитиван профил експресије гена што је значајно унапредило разумевање комплексне биологије овог лимфома. Полиморфизми гена се састоје од варијације у секвенци ДНК која се појављује са учесталашћу  $\geq 1\%$  у општој популацији што доводи до измена у структури, експресији и активности протеина који производи ген. Испитивања повезаности полиморфизма *ATG16L1* гена и прогнозе DLBCL су у повоју и указују да доводи до дефектне аутофагије што резултује резистенцијом на терапију, а полиморфизам гена *TP53* је повезан са лошом прогнозом DLBCL, док повишена експресија *BCL2* је одговорна за резистенцију на лекове и лоше преживљавање болесника са DLBCL (полиморфизам *Bcl-2* гена има супротан ефекат). Резултати више студија о терапијском утицају полиморфизма гена за *FCGR2A* и *FCGR3A* су контрадикторни и нејасни.

У овој студији је показано да су испитивани генотипови повезани са клиничким стадијумом (*TP53* CG+CC vs GG), екстранодалном болешћу [(*ATG16L1* AG vs AA; AG vs GG); (*BCL2* CC+CA vs AA; CC vs CA+AA); *FCGR3A* VV vs FF; FF vs FV+VV; FF+FV vs VV, прогностичким скоровима (NCCN IPI: HH vs HR+RR; aaIPI: HH vs HR+RR), LMR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG) и NLR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG), али није нађен утицај на одговор на терапију, релапс болести, компликације повезане са терапијом, OS и PFS. Болесници са *ATG16L1* AA имали су већу стопу преживљавања од носилаца GG генотипа. Када су били подвргнути радиотерапији, болесници са *ATG16L1* алелом А или АА генотипом имали су боље OS. Резултати показују повезаност *TP53*

rs1042522 са клиничким стадијумом, *ATG16L1* rs2241880 са екстранодалном болешћу, LMR и NLR, *BCL2* rs2279115 и *FCGR3A* rs396991 са екстранодалном болешћу и *FCGR2A* rs180274 са прогностичким скоровима. Утицај генотипова *ATG16L1* на OS код болесника који су подвргнути радиотерапији, указује на значај појединачних SNP-а у појединим подгрупама DLBCL.

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Детаљним претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndex*“ и доступне литературе, коришћењем кључних речи „*Diffuse large B-cell lymphoma*“, „*ATG16L1*“, „*TP53*“, „*BCL2*“, „*FCGR2A*“, „*FCGR3A*“, „*gene polymorphism*“, „*clinical characteristics*“, „*outcome*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методологије које су се бавиле испитивањем повезаности полиморфизма гена са са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија. Сходно томе, Комисија констатује да је докторска дисертација под називом „**Анализа повезаности полиморфизама гена за *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L1* са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним В-лимфомом великих ћелија**“ кандидата Анђелине Живановић, представља резултат оргиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Др Анђелина Живановић рођена је 05.09.1973. године у Пожаревцу. Основну школу завршила је у Жагубици и гимназију у Пожаревцу са одличним успехом. На Медицинском факултету Универитета у Београду дипломирала је 1999. године са просечном оценом 8,74 и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж у КБЦ „Бежанијска коса“ у Београду. Положила стручни испит 2001. године. Радила је као лекар опште праксе у ДЗ у Земуну током шест месеци, 2001. године. Специјалистичке академске студије из области Интерна медицина је завршила на

Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, 2007. године са одличним успехом. Од 2008. до 2021. године радила је у Клиници за хематологију Војномедицинске академије у Београду као специјалиста Интерне медицине. Субспецијалистичке студије из хематологије је завршила 2018. са одличним успехом на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду. Академске докторске студије из клиничке и експерименталне интерне медицине, смер хематологија, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2012. године. Положила је усмени докторски испит 2016. године са оценом 8. Од 2021. стално је запослена на Интерном одељењу опште болнице Medigroup. Мајка двојице синова.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Živanović A**, Stamatović D, Strelčić N, Magić Z, Tarabar O, Miljanović O, Mišović M, Đukić S, Cikota-Aleksić B. Association of ATG16L1 rs2241880 and TP53 rs1042522 with characteristics and course of diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology Research and Practice*. 2022;237:154033. **M22**
2. Atanasković L, Cikota-Aleksić B, Tarabar O, Trimčev J, **Živanović-Ivić A**, Marjanović S, Magić Z. Clinical implications of glutathione S-transferase genotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J BUON* 2016; 21(6):1459-1465. **M23**
3. **Živanović-Ivić A**, Atanasković L, Elez M, Radić-Tasić O, Balint B, Stamatović D. Uticaj faktora prognoze na ukupno preživljavanje bolesnika sa Bense Jones multiplim mijelomom-naše iskustvo. *Med Pregl* 2017;LXX(Suppl 1):57-61. **M51**

#### **2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Сprovedено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Анђелине Живановић садржи сва неопходна поглавља која укључују: Увод, Циљеве и хипотезе, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Докторска дисертација је написана на 99 страна и садржи 3 слике и 12 табела. Циљеви истраживања и примењена методологија су у сагласности са наведеним у пријави теме докторске дисертације. Резултати истраживања

су систематично и јасно представљени. У поглављу Дискусија добијени резултати су адекватно анализирани и објашњени у поређењу са доступним и релевантним литературним подацима. Закључци су јасно дефинисани и у складу су са постављеним циљевима истраживања. Поглавље Литература садржи 548 цитираних релевантних научних радова.

У складу са наведеним, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Анђелине Живановић под називом „Анализа повезаности полиморфизама гена за **BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A** и **ATG16L1** са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним В-лимфомом великих ћелија“ по обиму и квалитету у потпуности одговара пријављеној теми.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

У оквиру ове докторске дисертације процењивана је повезаност *ATG16L1* rs2241880, *TP53* rs1042522, *BCL2* rs2279115, *FCGR2A* rs180274 и *FCGR3A* rs396991 са клиничким карактеристикама, током и исходом DLBCL. Показано је да су испитивани генотипови повезани са клиничким стадијумом (*TP53* CG+CC vs GG), екстранодалном болешћу [(*ATG16L1* AG vs AA; AG vs GG); (*BCL2* CC+CA vs AA; CC vs CA+AA); *FCGR3A* VV vs FF; FF vs FV+VV; FF+FV vs VV, прогностичким скоровима (NCCN IPI: HH vs HR+RR; aalPI: HH vs HR+RR), LMR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG) и NLR (*ATG16L1* AA vs AG+GG; AA vs GG), али није нађен утицај на одговор на терапију, релапс болети, компликације повезане са терапијом, OS и PFS. Болесници са *ATG16L1* AA имали су већу стопу преживљавања од носилаца GG генотипа. Када су били подвргнути радиотерапији, болесници са *ATG16L1* алелом А или AA генотипом имали су боље OS. Резултати показују повезаност *TP53* rs1042522 са клиничким стадијумом, *ATG16L1* rs2241880 са екстранодалном болешћу, LMR и NLR, *BCL2* rs2279115 и *FCGR3A* rs396991 са екстранодалном болешћу и *FCGR2A* rs180274 са прогностичким скоровима. Утицај генотипова *ATG16L1* на OS код болесника који су подвргнути радиотерапији, указује на значај појединачних SNP-а у појединим подгрупама DLBCL.

## 2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Полиморфизам гена код оболелих од неопластичних болести се екстензивно истражује, пре свега у циљу индивидуализације антитуморске терапије. Доступност и клиничка корист одрђивања полиморфизма гена *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L1* је велика.

Резултати ове докторске дисертацију пружају сазнања о повезаности полиморфизма појединих гена са са клиничким карактеристикама, током и исходом DLBCL (*ATG16L1* rs2241880, *TP53* rs1042522, *BCL2* rs2279115, *FCGR2A* rs180274 и *FCGR3A* rs396991). Веома је значајан податак да болесници са *ATG16L1* AA су имали већу стопу преживљавања од носилаца GG генотипа, а да болесници са *ATG16L1* алелом A или AA генотипом су имали боље OS уколико су били подвргнути радиотерапији. Ови резултати указују не само на значај полиморфизма гена у циљу прогнозе болести, веч и у циљу адекватног терапијског избора.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираним на SCI листи, категорије M21.

**Živanović A**, Stamatović D, Strelčić N, Magić Z, Tarabar O, Miljanović O, Mišović M, Đukić S, Cikota-Aleksić B. Association of *ATG16L1* rs2241880 and *TP53* rs1042522 with characteristics and course of diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology Research and Practice*. 2022;237:154033.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа повезаности полиморфизма гена за *BCL2*, *TP53*, *FCGR3A*, *FCGR2A* и *ATG16L1* са



клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија“ кандидата Анђелине Живановић сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно планирано и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Анђелине Живановић, под коменторством др сци. биол. Бојане Цикота-Алексић, вишег научног сарадника и проф. др Светлане Ђукић, представља оригинални научни допринос у области испитивања повезаности полиморфизма гена са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација кандидата Анђелине Живановић под називом „Анализа повезаности полиморфизама гена за BCL2, TP53, FCGR3A, FCGR2A и ATG16L1 са клиничким карактеристикама, током и исходом лечења болесника са дифузним Б лимфомом великих ћелија“ буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Проф. др Небојша Анђелковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

**Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор за ужу научну област генетика, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан

**Доц. др Данијела Лековић**, доцент за ужу научну област интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан

У Крагујевцу, јул 2023. године

