

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Југовић (Слободан) Драгана  
Датум и место рођења 9.10.1974. година, Прокупље

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ

ПРИМЉЕНО: 12. 7. 2024

Орг. јед.	Б.р.с.	Служба	Служба
01	1637		

### Основне студије

Универзитет Универзитет у Приштини  
Факултет Природно-математички факултет  
Студијски програм Биологија  
Звање Дипломирани биолог  
Година уписа 1993  
Година завршетка 2001  
Просечна оцена 8,11

### Мастер студије, магистарске студије

Универзитет  
Факултет  
Студијски програм  
Звање  
Година уписа  
Година завршетка  
Просечна оцена  
Научна област  
Наслов завршног рада

### Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Природно-математички факултет  
Студијски програм Биологија  
Година уписа 2017  
Остварен број ЕСПБ бодова 150  
Просечна оцена 10

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Анализа типова мутација одабраних биолошких маркера колоректалног карцинома и њихов утицај на брзину развоја удаљених метастаза  
Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику Mutation types analysis of selected biological markers for colorectal carcinoma and their influence on the distant metastasis development rate  
Име и презиме ментора, звање др Марија Вукелић-Николић, ванредни професор  
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације НСВ 8/17-01-002/22-010 у Нишу, 04.03.2022.

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 154  
Број поглавља 8  
Број слика (шема, графикона) 34

Број табела	51
Број прилога	7

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА  
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p><b>Jugović D, Vukelić-Nikolić M, Madić V, Branković Lj, Milićević R, Stanojević G, Vasiljević P.</b> Mutations in the gene as a predictive biomarker of therapeutic response in patients with colorectal cancer. <i>Revista Romana de Medicina de Laborator</i> 2021; 29(4):365-75.</p> <p><i>Циљ овог рада било је утврђивање значаја присуства специфичних KRAS мутација у туморском ткиву колоректалног карцинома на одговор пацијената на примењени стандардни хемотерапијски протокол, као и процена корелација између ових мутација и клиничкопатолошких карактеристика пацијената са КРК у Југоисточној Србији. Резултати овог истраживања указују да постоји значајна разлика у биолошком понашању између тумора који носе различите мутације у KRAS гену, што отвара нове могућности за даља истраживања у циљу одређивања предиктивних биомаркера одговора пацијената на различите терапијске протоколе.</i></p>	M23
2	<p><b>Jugović D, Vasiljević P, Branković Lj, Milićević R, Madić V, Vukelić-Nikolić M.</b> Frequency of NRAS gene mutations among the patients with wild type KRAS colorectal cancers in Southern-Eastern Serbia. <i>Genetika</i> 2021; 53(3):985-96.</p> <p><i>Циљ овог истраживања био је да се процени учесталост мутација NRAS гена код пацијената оболелих од колоректалног карцинома који истовремено немају мутацију KRAS гена на територији Југоисточне Србије. Резултати овог истраживања показали су да је учесталост мутација NRAS гена ниска (5,4%) са тенденцијом јављања током прогресије болести и то углавном на левој страни колоне.</i></p>	M23
3	<p><b>Jugović D, Vukelić Nikolić M, Madić V, Milićević A, Vasiljević P.</b> The frequency and type of mutations in the EGFR gene of colorectal carcinoma patients in Southeastern Serbia. <i>Biologica Nyssana</i> 2022; 14(1):39-46.</p> <p><i>У овом раду анализиран је мутациони статус EGFR гена код оболелих од колоректалног карцинома у T1/T2 и T4 стадијуму инфилтрације тумора. Резултати су показали да је учесталост мутација у EGFR гену 7,9%. Све откривене мутације биле су типа G719x, са тенденцијом јављања у нижим стадијумима инфилтрације тумора и без истовременог присуства метастаза у регионалним лимфним чворовима.</i></p>	M51

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

**ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

*Кандидаткиња, Драгана Југовић, испуњава улове за оцену и одбрану докторске дисертације предвиђене*

*Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Природно-математичког факултета у Нишу. Кандидаткиња је положила све испите предвиђене студијским програмом остваривши 150 ЕСПБ поена. До сада је објавила 3 рада са подацима из докторске дисертације од којих су два рада из категорије M23 и један рад из категорије M51 чији је суиздавач Природно-математички факултет Универзитета у Нишу. Првопотписани је аутор на сва три научна рада.*

*Поред наведеног, кандидаткиња је првопотписани аутор једног научног рада категорије M23, коаутор једног научног рада категорије M21a, једног рада категорије M22 и једног научног рада категорије M23 са подацима изван докторске дисертације. Била је првопотписани аутор три, а коаутор*

четири саопштења на научним скуповима међународног значаја штампана у изводу (М34), као и првопотписани аутор три и коаутор десет саопштења на научним скуповима националног значаја штампана у изводу (М64). Њен укупан остварени индекс научне компетентности је 35,1 бод.

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација Драгане Југовић је написана на 154 страна, подељена је у 8 поглавља и садржи 51 табелу, 34 слике и 7 прилога.

У уводном поглављу ове дисертације описана је етиологија, фактори ризика, механизми развоја и прогресије колоректалног карцинома (КРК), његове епидемиолошке карактеристике, као и различити начини класификације ове болести. У оквиру претходно наведеног, посебна пажња посвећена је функцији и структури *RAS* онкогена, *EGFR* гена, теломера и теломеразе, као и њиховој улози и значају у процесу канцерогенезе. На крају поглавља дат је осврт на концепт прецизне медицине.

У поглављу Предмет и циљеви истраживања описани су следећи циљеви истраживања:

- Испитивање дистрибуције КРК-а и његове повезаности са брзином развоја удаљених метастаза у односу на: пол, старост, ТНМ стадијум тумора и местом развоја удаљених метастаза.
- Анализа туморског пупљења (ТП), одређивање нивоа експресије хумане реверзне транскриптазе теломеразе (hTERT), као и процена релативне дужине теломера (РДТ) у ткиву КРК-а и њихова повезаност са брзином развоја удаљених метастаза.
- Утврђивање присуства, учесталости и типова мутација у следећим генима ткива КРК-а: *KRAS* гену; *NRAS* гену код подгрупе болесника са КРК-ом код којих није детектована мутација у *KRAS* гену; *EGFR* гену код подгрупе болесника у Т1/Т2 и Т4 стадијуму инфилтрације тумора.
- Испитивање повезаности присуства и типа мутација испитиваних гена са: полом, старошћу, ТНМ стадијумом тумора и местом развоја удаљених метастаза, степеном ТП-а, активношћу hTERT-а и РДТ, брзином развоја удаљених метастаза.
- Анализа фактора ризика (пушачке навике, конзумирање алкохола) са свим параметрима истраживања.
- Евалуација испитиваних биомаркера као потенцијалних помоћних параметара за прецизнију процену прогнозе КРК-а код оболелих.

Треће поглавље се односи на пацијенте, материјал и методе истраживања. Прво је описана студијска група пацијената, а затим су описане методе екстракције и мерење концентрације геномске ДНК, метода реверзне хибридизације, гел електрофорезе као и метода *real-time* PCR. Након наведеног, описане су методе одређивања релативне дужине теломера, методе одређивања експресије hTERT-а путем имунохистохемијског бојења препарата, као и метода одређивања броја туморских пупољака. На крају поглавља дат је опис статистичких метода коришћених при анализи података добијених у студији.

Добијени резултати приказани су у поглављу Резултати путем текста, табела и слика. Резултати су обрађени и анализирани коришћењем адекватне статистичке методологије и прегледно су приказани и објашњени логичким редоследом у односу на постављене циљеве истраживања.

Поглавље Дискусија је засновано на савременим принципима научноистраживачког рада и у њој кандидат, полазећи од јасних и значајних резултата сопственог истраживања, даје њихово тумачење у поређењу са досадашњим сазнањима и резултатима других истраживача. Дискусија такође садржи и критички осврт на снаге и слабости овог истраживања као и разматрања даљих стремљења.

Закључци који су проистекли из резултата овог истраживања јасно су дефинисани. Они пружају одговоре на постављене циљеве истраживања и јасно доприносе стварању јединственог суда у вези са разматраном проблематиком. Као најважнији наводе се следећи закључци:

- Резултати ове студије указују да на брзину развоја удаљених метастаза утиче степен туморског пупљења, дужина теломера и присуство мутација у *KRAS* гену.
- Специфична мутација G12A у *KRAS* гену издвојила се као позитиван прогностички и предиктиван биомаркер КРК-а.
- Одређивање степена туморског пупљења као негативног прогностичког биомаркера показало је клиничку релевантност која га кандидује за укључивање у постојећи систем класификације КРК-а.
- Потребна су додатна истраживања усмерена на разјашњавање питања утицаја пола на брзину прогресије КРК-а.

Литература садржи 309 референци и обухвата најсавременија истраживања из области која је проучавана у овој студији, као и кључне старије референце.

### ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви докторске дисертације су испуњени у потпуности.

- Испитана је дистрибуција колоректалног карцинома и његова повезаност са брзином развоја удаљених метастаза у односу на пол, старост, ТНМ стадијум тумора и местом развоја удаљених метастаза.
- Анализирано је туморско пупљење, експресија hTERT-а и процењена је релативна дужина теломера у ткиву колоректалног карцинома, као и њихова повезаност са брзином развоја удаљених метастаза.
- Утврђено је присуство, учесталост и типови мутација у *KRAS* гену, *NRAS* гену код подгрупе болесника са колоректалним карциномом код којих није детектована мутација у *KRAS* гену и *EGFR* гену код подгрупе болесника у Т1/Т2 и Т4 стадијуму инфилтрације тумора.
- Испитивана је повезаност присуства и типа мутација испитиваних гена са полом, старашћу, ТНМ стадијумом тумора, местом развоја удаљених метастаза, степеном туморског пупљења, активношћу hTERT-а, релативном дужином теломера и брзином развоја удаљених метастаза.
- Анализирани су фактори ризика (пушачке навике, конзумирање алкохола) са свим параметрима истраживања.
- Извршена је евалуација испитиваних биомаркера као потенцијалних помоћних параметара за прецизнију процену прогнозе КРК-а код оболелих.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Научни допринос докторске дисертације Драгане Југовић огледа се у томе што представља прво детаљно испитивање утицаја одабраних биолошких маркера као и утицаја животних навика (конзумирање алкохола и цигарета) на брзину развоја удаљених метастаза код пацијената са колоректалним карциномом на територији Јужне и Источне Србије. Такође резултати ове докторске дисертације дају допринос досадашњим сазнањима о улози мутационог статуса *KRAS*, *NRAS* и *EGFR* гена, као и релативне дужине теломера, активности теломеразе и туморског пупљења у процесу канцерогенезе.

Верификацију научног доприноса представљају и радови који су објављени у међународним часописима (M23) као и у врхунском часопису националног значаја (M51).

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Током докторских академских студија и израде докторске дисертације, кандидат, Драгана Југовић, је показала висок степен самосталности у раду, анализи резултата и писању научних радова.

### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

На основу свега изложеног, Комисија закључује следеће:

- Кандидаткиња, Драгана Југовић, испуњава улове за оцену и одбрану докторске дисертације предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Природно-математичког факултета у Нишу.

- Докторска дисертација Драгане Југовић „Анализа типова мутација одабраних биолошких маркера колоректалног карцинома и њихов утицај на брзину развоја удаљених метастаза“ представља самостално и оригинално научно дело, које је за спроведено истраживање адекватно конципирано. Постављени циљеви су адекватно и прецизно дефинисани и реализовани, примењена методологија је одговарајућа и детаљно је приказана, резултати су концизно и систематизовано представљени. Закључци проистичу из добијених резултата и на основу дискусије која је поткрепљена савременим подацима из литературе и у потпуности дају одговоре на постављене циљеве истраживања. Резултати дисертације дају значајан научни допринос у области молекуларне дијагностике колоректалног карцинома.

Због наведеног, Комисија са задовољством упућује предлог Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу да кандидаткињи Драгани Југовић одобри јавну одбрану докторске дисертације.

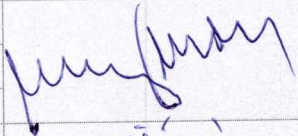
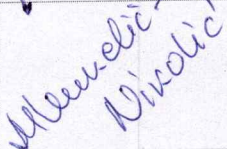
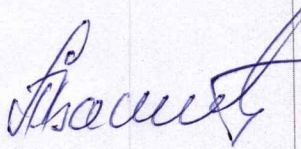
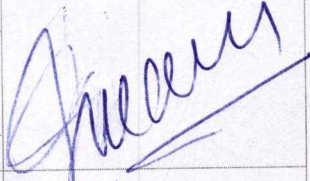
**КОМИСИЈА**

Број одлуке Научно-стручног већа  
за природно математичке науке о  
именовању Комисије

8/17-01-006/24-005

Датум именовања Комисије

08.07.2024.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Стево Најман, редовни професор	председник	
	Биологија, УНО Биологија (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	др Марија Вукелић-Николић, ванредни професор	ментор, члан	
	Биологија, УНО Биологија са хуманом генетиком (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	др Перица Васиљевић, редовни професор	члан	
	Биологија, УНО Експериментална биологија и биотехнологија (Научна област)	Природно-математички факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	др Горан Станојевић, редовни професор	члан	
	Медицина, УНО Хирургија са ратном хирургијом - Општа хирургија (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	Др Бранка Поповић, редовни професор	члан	Branka Popović
	Базичне стоматолошке науке, УНО Хумана генетика (Научна област)	Стоматолошки факултет у Београду (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

Јули, 2024. Ниш .....