

Биолошки факултет
Број захтева:33/267-1
Датум: 13.10.2017.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације за
кандидата на докторским студијама**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Ефекат мутационог статуса гена *VHL* на ниво експресије протеина mTOR сигналног пута у светлоћелијском карциному бубрега“.

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Бојана Б. Илић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду-Биолошки факултет

3. Година дипломирања: 2007.

4. Година ре-уписа на докторске студије: 2016/2017.

Универзитет у Београду-Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија модул: Молекуларна биологија еукариота.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А: Име и презиме ментора: **др Светозар Дамјановић**

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Damjanovic SS**, Ilic BB, Beleslin Cokic BB, Antic JA, Bankovic JZ, Milicevic IT, Rodic GS, Ilic DS, Todorovic VN, Puskas N, Tulic CD. [Tuberous sclerosis complex protein 1 expression is affected by VHL Gene alterations and HIF-1 \$\alpha\$ production in sporadic clear-cell renal cell carcinoma.](#) Exp Mol Pathol. 2016; 101(3):323-331.

2. **Damjanovic SS**, Antic JA, Ilic BB, Cokic BB, Ivovic M, Ognjanovic SI, Isailovic TV, Popovic BM, Bozic IB, Tatic S, Matic G, Todorovic VN, Paunovic I. [Glucocorticoid receptor and molecular chaperones in the pathogenesis of adrenal incidentalomas: potential role of reduced sensitivity to glucocorticoids.](#) Mol Med. 2013; 18:1456-65.

3. Savic D, Knezevic G, **Damjanovic S**, Antic J, Matic G. [GR gene BclI polymorphysm changes the path, but not the level, of dexamethasone-induced cortisol suppression.](#) J Affect Disord. 2014;168:1-4.

4. Matić G, Vojnović Milutinović D, Nestorov J, Elaković I, Manitašević Jovanović S, Elzaedi YM, Perišić T, Dunderski J, **Damjanović S**, Knežević G, Špirić Ž, Vermetten E, Savić D. [Mineralocorticoid receptor and heat shock protein expression levels in peripheral lymphocytes from war trauma-exposed men with and without PTSD.](#) Psychiatry Res. 2014; 215(2):379-85.

5. Popovic D, Damjanovic SS, Plecas-Solarovic B, Pešić V, Stojiljkovic S, Banovic M, Ristic A, Mantegazza V, Agostoni P. [Exercise capacity is not impaired after acute alcohol ingestion: a pilot study.](#) J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016; 17(12):896-901.

Б: Име и презиме ментора: **др Гордана Матић**

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Milutinović DV, Nikolić M, Veličković N, Djordjevic A, Bursać B, Nestorov J, Teofilović A, Antić IB, Macut JB, Zidane AS, **Matić G**, Macut D. [Enhanced Inflammation without Impairment of Insulin Signaling in the Visceral Adipose Tissue of 5α-Dihydrotestosterone-Induced Animal Model of Polycystic Ovary Syndrome.](#) Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017. doi: 10.1055/s-0043-104531. [Epub ahead of print]

2. Kovačević S, Nestorov J, **Matić G**, Elaković I. [Fructose and stress induce opposite effects on lipid metabolism in the visceral adipose tissue of adult female rats through glucocorticoid action.](#) Eur J Nutr. 2016 Jun 21. [Epub ahead of print]

3. Kovačević S, Nestorov J, **Matić G**, Elaković I. [Fructose-enriched diet induces inflammation and reduces antioxidative defense in visceral adipose tissue of young female rats.](#) Eur J Nutr. 2017; 56(1):151-160.

4. Tepavčević S, Milutinović DV, Macut D, Stanišić J, Nikolić M, Božić-Antić I, Rodaljević S, Bjekić-Macut J, **Matić G**, Korićanac G. [Cardiac Nitric Oxide Synthases and Na⁺/K⁺-ATPase in the Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome Induced by Dihydrotestosterone.](#) Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015;123(5):303-7.

5. Savic D, Knezevic G, **Matic G**, Damjanovic S, Spiric Z. [Posttraumatic and depressive symptoms in β-endorphin dynamics.](#) J Affect Disord. 2015; 181:61-6.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа, коју ће на предлог Универзитета донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41, и M51.)

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 13.10.2017. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Жељко Томановић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија
4. Одлука Етичког одбора Клиничког центра Србије за спровођење клиничког испитивања



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

33/267-13.10.2017.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 12. Статута Биолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно-научно веће Факултета, на I редовној седници одржаној 13.10.2017. године, донело је

ОДЛУКУ

Прихвата се Извештај Комисије за оцену испуњености услова и научне заснованости теме докторске дисертације кандидата:

Бојане Б. Илић, студента на докторским студијама студијског програма: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија еукариота, под насловом:

„Ефекат мутационог статуса гена *VHL* на ниво експресије протеина mTOR сигналног пута у светлоћелијском карциному бубрега“.

За менторе се именују:

1. Др Светозар Дамјановић, редовни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет;

2. Др Гордана Матић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Жељко Томановић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета.

НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 12.07.2017. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације Бојане Б. Илић, под насловом: “Ефекат мутационог статуса гена *VHL* на ниво експресије протеина mTOR сигналног пута у светлоћелијском карциному бубрега”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад Бојане Б. Илић, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Бојана Б. Илић

Датум и место рођења: 05. децембар 1977. године, Загреб, Хрватска

Образовање:

2007. Дипломирани молекуларни биолог и физиолог, Биолошки факултет
Универзитета у Београду

2007. Уписана на докторске студије Биолошког факултета Универзитета у Београду,
студијски програм Молекуларна биологија

Запослење:

05/2008- **Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, КЦС**

- Лабораторија за генетско испитивање при одељењу за туморе и наследне канцерске синдроме Центра за туморе ендокриног система, неуроендокринологију и болести штитасте жлезде

02/2007-05/2008 **Институт за онкологију и радиологију Србије**

- Лабораторија за експерименталну онкологију

Курсеви:

Пројекти:

Национални пројекти:

2011-2013 “Клиничка примена фармакогенетских испитивања и рационализација лечења пацијената са малигним болестима” Пројекат који се финансира из буџета Републике Србије- Министарство здравља.

2011-2014 “Испитивање патогенезе хематолошких малигнитета”
Пројекат Министарства просвете и науке, ОИ175053

Међународни пројекти:

Чланство у научним друштвима:

- Српско друштво истраживача рака
- EACR (The European Association for Cancer Research)

Страни језици:

Енглески

Посебне активности и награде:

Б. Библиографија:

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Damjanovic SS, **Ilic BB**, Beleslin Cokic BB, Antic JA, Bankovic JZ, Milicevic IT, Rodic GS, Ilic DS, Todorovic VN, Puskas N, Tulic CD. Tuberous sclerosis complex protein 1 expression is affected by VHL Gene alterations and HIF-1 α production in sporadic clear-cell renal cell carcinoma. Exp Mol Pathol. 2016; 101(3):323-331. (M21)

2. Novaković R, Radunović N, Marković-Lipkovski J, Ćirović S, Beleslin-Čokić B, **Ilić B**, Ivković B, Heinle H, Živanović V, Gojković-Bukarica LJ. Effects of the polyphenol resveratrol on contractility of human term pregnant myometrium. Mol Hum Reprod. 2015;

21(6):545-51. (M21)

3. Novakovic R, **Ilic B**, Beleslin-Cokic B, Radunovic N, Heinle H, Scepanovic R, Gojkovic-Bukarica L. The effect of resveratrol on contractility of non-pregnant rat uterus: the contribution of K(+) channels. J Physiol Pharmacol. 2013; 64(6):795-805. (M22)

4. Ivković BM, Nikolic K, **Ilić BB**, Žižak ŽS, Novaković RB, Čudina OA, Vladimirov SM. Phenylpropiophenone derivatives as potential anticancer agents: synthesis, biological evaluation and quantitative structure-activity relationship study. Eur J Med Chem. 2013; 63:239-55. (M21)

5. Damjanovic SS, Antic JA, **Ilic BB**, Cokic BB, Ivovic M, Ognjanovic SI, Isailovic TV, Popovic BM, Bozic IB, Tatic S, Matic G, Todorovic VN, Paunovic I. Glucocorticoid receptor and molecular chaperones in the pathogenesis of adrenal incidentalomas: potential role of reduced sensitivity to glucocorticoids. Mol Med. 2013; 18:1456-65. (M21)

6. A. Eric, Z. Juranic, V. Plesinac, N. Borojevic, D. Jovanovic, Z. Milovanovic, D. Gavrilovic, **B. Ilic**. Radiotherapy-induced changes of peripheral blood lymphocyte subpopulations in cervical cancer patients: relationship to clinical response. J BUON. 2009; 14:79-83. (M23)

B2. Радови у часописима домаћег значаја

1. **M**
2. **M**

B3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Bojana Ilic**, Bojana Beleslin Cokic, Jovana Bankovic, Gordana Rodic, Ivana Milicevic, Jadranka Antic, Cane Tulic, Svetozar Damjanovic. Clear cell renal carcinoma as a metabolic disease. European Young Endocrine Scientist Abstract Book (pp.46). Oral presentation delivered at the 2nd EYES meeting, September 24-26, 2014, Belgrade. (M32)

2. Jovana Bankovic, **Bojana Ilic**, Bojana Beleslin-Cokic, Jadranka Antic, Gordana Rodic, Ivana Milicevic, Milan Petakov, Tatjana Isailovic and Svetozar Damjanovic. Germline mutations in SDHB, SDHD, VHL, RET and TMEM genes in patients with nonyndromic pheochromocytoma/paraganglioma in Serbian population. European Human Genetics Conference, May 31-June 3, 2014, Milan, Italy. ESHG2014 Abstracts (p.259). (M34)

3. Elezovic V, Petakov M, Ognjanovic S, Macut D, Isailovic T, **Ilic B**, Popovic B, Bozic Antic I, Bogavac T, Ilic D, Damjanovic S. Paranglioma, germline nonsense mutation in succinate dehydrogenase B gene (R27X) and response to sunitinib. 15th European Congress of Endocrinology, 2013, Copenhagen, Denmark. Endocrine Abstracts 2013; 32:p274. (M34)

4. Novakovic Radmila B, Beleslin-Cokic Bojana B, **Ilic Bojana B**, Radunovic Nebojsa V, Protic Dragana D, Heinle Helmut, Scepanovic Radisav P, Gojkovic-Bukarica Ljiljana C. Contribution of different K⁺ channels in the effects of resveratrol on the phasic and tonic contractions of non-pregnant rat uterus. European Journal of Clinical Investigation, (2013), vol. 43, Suppl. 1(p.102-103). (M34)

5. A. Erić, Z. Juranić, N. Tišma, N. Borojević, V. Plešinac, D. Jovanović, Z. Milovanović. M. Radonjić, **B. Ilić**. Changes in percentage of lymphocyte subsets in relation to clinical response to radiotherapy in cervical cancer patients. Proceeding in Abstract book, A Canadian Cancer Research Conference Celebrating NCIC's 60th Anniversary, Toronto 2007; p.199. (M34)

B4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **B. Ilić**, B. Beleslin Čokić, J. Antić, J. Banković, I. Milićević, G. Rodić, D. Ilić, V. Todorović, N. Puškaš, C. Tulić, S. Damjanović. Efekat mutacionog statusa gena VHL na nivo ekspresije proteina REDD1 u svetloćelijskom karcinomu bubrega. Peti kongres endokrinologa sa međunarodnim učešćem. 9-12. decembar 2016; p.43. Beograd (oralna prezentacija) (M62)

2. **Bojana Ilic**. Effects of inactivated *VHL* gene on metabolic pathways in clear cell renal carcinoma. Oral presentation delivered at the 4th Congress of Serbian Endocrinologists with international participation, December 12-15, 2014, Belgrade. (M62)

3. **B. Ilić**, A. Erić, S. Vučković, I. Mišković, D. Mileusnić, Z. Milovanovic, N. Borojević, Z. Juranić. Indirect, bystander effect induced by X-ray irradiation on the survival of responding healthy human immunocompetent cells and malignant HeLa cells; radioprotective effect of raspberries. *Archive of Oncology* 2007; 15(1):31. (M64)

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

Ефекат мутационог статуса гена *VHL* на ниво експресије протеина mTOR сигналног пута у светлоћелијском карциному бубрега

Полазне основе:

Карцином бубрега (eng. *Renal Cell Carcinoma*, RCC) представља неоплазију епителијалних ћелија проксималних тубула бубрега и обухвата преко 90 % тумора бубрега и 2-3 % свих карцинома са највећом инциденцом у развијеним земљама (1). Тумори бубрега се према класификацији Светске здравствене организације (eng. *World Health Organization*, WHO) из 2004. године заснованој на патохистолошким и генетичким карактеристикама деле на: фамилијарне карциноме и спорадичне туморе бубрега бубрега у које спадају малигни и бенигни тумори, метанефрички тумори, мешовити мезенхимални и епителијални, нефробластички, неуроендокрини и други тумори (2).

Светлоћелијски карцином бубрега јавља се у оквиру *VHL* (eng. *Von Hippel Lindau*, *VHL*) синдрома и у спорадичној форми као последица герминативне, односно соматске мутације једног алела тумор супресорског гена *VHL* и соматске инактивације другог, *wt* (eng. *wild type*, *wt*) алела (3). Соматска биалелна инактивација гена *VHL*, праћена је мутацијом/губитком хетерозиготности на другом алелу или његовим транскрипционим утишавањем епигенетичким механизмом - хиперметилацијом *CpG* острваца у оквиру промотора (4). Протеин *VHL* своју тумор супресорску активност остварује у оквиру мултипротеинског Е3 убиквитин лигазног комплекса обележавајући хипоксија индуцибилне факторе $\alpha 1/2$ (eng. *Hypoxia-inducible factors*, *HIFs*) за протеазомалну деградацију. Хипоксија индуцибилни фактори припадају bHLH (eng. *Basic Helix-Loop-Helix*, bHLH) и PAS домен (PER-ARNT-SIM) фамилији регулаторних протеина транскрипције који остваривањем интеракције са HRE (eng. *Hypoxia Response Elements*, HRE) индукују експресију гена укључених у регулацију процеса ангиогенезе, еритропоезе, пролиферације туморских ћелија, прогресије метастаза, апоптозе и глукозног метаболизма у хипоксичним и псеудохипоксичним условима (5). Показано је да у светлоћелијским карциномима бубрега субјединица HIF-1 α инхибира раст тумора испољавајући тумор супресорски ефекат, док HIF-2 α субјединица својим снажним онкогеним потенцијалом стимулише раст тумора (6).

Целуларна концентрација HIF1/2- α фактора регулисана је и активношћу mTOR сигналног пута. Протеин mTOR (eng. *mammalian Target of Rapamycin*, mTOR) је серин-треонин киназа присутна у оквиру два мултипротеинска комплекса mTORC1 и mTORC2. mTORC1 стимулише активацију протеина p70S6K1 (eng. *p70 ribosomal protein S6 kinase1*, p70S6K1) и инхибира активност 4E-BP1 (eng. *Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein 1*) позитивно делујући на транслацију протеина и ћелијски раст. Комплекс mTORC2 учествује у контроли процеса умрежавања актинског цитоскелета кроз одговор на митогене стимулусе активирајући PKC α и Akt (7). У условима енергетског дефицита и хипоксије протеини AMPK (eng. *AMP-activated protein kinase*, AMPK) и REDD1 делујући на туберозно склерозни комплекс TSC1/TSC2 инхибирају активност mTOR сигналног пута (8).

mTORC1 учествује у регулацији ћелијског метаболизма усмеравајући метаболички флуks ка гликолизи и пентозо фосфатном путу (9). Ензими киназе пируват дехидрогеназа (eng. *Pyruvate Dehydrogenase Kinase*, PDKs) имају значајну улогу у Варбурговом ефекту и њихова активност повишена је у хипоксичним условима (10).

Предмет докторске дисертације:

Предмет докторске дисертације је анализа молекуларних механизма који су укључени у процес малигне трансформације ткива бубрега. Испитиваће се туморско и околно неизмењено ткиво бубрега пацијената који су оперисани због карцинома. Студијом ће бити обухваћено 40 пацијената. Поред туморског и неизмењеног ткива бубрега које ће се добити током операције, од пацијената ће се узети и узорак (5 мл) периферне крви.

ДНК изолована из моноклеарних ћелија периферне крви, туморског и неизмењеног ткива бубрега употребитиће се за одређивање мутационог статуса гена *VHL*, метилационог статуса промоторског региона гена *VHL* и губитка хетерозиготности 3p локуса.

Планирано је да се утврди ниво експресије HIF-2 α на иРНК и протеинском нивоу, а затим утврде и евентуалне разлике између туморског ткива у зависности од присуства/одсуства мутација у гену *VHL*, метилационог статуса промоторског региона и губитка хетерозиготности 3p локуса, као и у односу на неизмењено ткиво бубрега.

Испитаће се ниво протеинске експресије компонената mTOR сигналног пута: mTOR, TSC1, TSC2, p70S6K1, eIF4E-BP1, AMPK и REDD1 у туморском и неизмењеном ткиву бубрега, као и ниво експресије ензима PDK3.

Научни циљ докторске дисертације:

1. Испитати мутациони статус гена *VHL*, метилациони статус промоторског региона гена *VHL* и губитак хетерозиготности 3p локуса у туморском и неизмењеном ткиву бубрега.

2. Утврдити могућу асоцијацију мутационог статуса гена *VHL* са вредностима патохистолошких параметара у туморском ткиву бубрега.

3. Испитати ниво експресије HIF-2 α на iRNK и протеинском нивоу у туморском и неизмењеном ткиву бубрега и утврдити могућу корелацију са мутационим статусом гена *VHL*.

4. Испитати ниво протеинске експресије компонената mTOR сигналног пута: mTOR, TSC1, TSC2, p70S6K1, eIF4E-BP1, AMPK и REDD1 у туморском и неизмењеном ткиву бубрега и утврдити могућу корелацију са мутационим статусом гена *VHL*.

5. Испитати ниво експресије протеина PDK3 у туморском и неизмењеном ткиву бубрега и утврдити могућу корелацију са мутационим статусом гена *VHL*.

Материјал и методи:

У реализацији ове докторске дисертације користиће се следеће експерименталне методе:

- Изолација ДНК из венске крви, туморског и неизмењеног ткива бубрега.
- Амплификација одговарајућег сегмента ДНК ланчаном реакцијом полимеразе (PCR).
- Секвенцирање одговарајућег сегмента ДНК аутоматизованом Сангеровом методом.
- Детекција делеција и дупликација региона ДНК методом амплификације вишеструко лигираних проба (eng. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA).
- Одређивање метилационог статуса гена методом заснованом на бисулфитном третману ДНК и метил специфичној ланчаној реакцији полимеразе (MS-PCR).
- Одређивање губитка хетерозиготности 3p локуса анализом микросателитних маркера.
- Изолација укупних иРНК из туморског и неизмењеног ткива.

- Синтеза комплементарне ДНК реверзном транскрипцијом.
- Квантитативна ланчана реакције полимеразе у реалном времену (RTqPCR).
- Изолација укупних протеина из туморског и неизмењеног ткива.
- Раздвајање протеина електрофорезом на полиакриламидном гелу (SDS-PAGE).
- Детекција и квантификација протеина методом имуноблота (Western blot).
- Статистичка обрада података

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци):

1. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders PFA, Powles T, Staehler M, Volpe A. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. 2014; Available at URL: <http://www.uroweb.org/>
2. Beltran AL, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. European Urology. 2006; 49: 798 -805.
3. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 4991-5004.
4. Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D, Maher ER, Stanley AJ, Harnden P, Joyce A, Knowles M and Selby PJ. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel – Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. Cancer Research. 2006; 66(4): 2000-11.
5. MM. Baldewijns, IJH Vlodrop, PB Vermeulen, P. Soetekouw, M. Engeland and AP Bruine. VHL and HIF signaling in renal cell carcinogenesis. *Journal of Pathology* 2010; **221**: 125 - 138.
6. Raval RR, Lau KW, Tran MG, Sowter HM, Mandriota SJ, Li JL, Pugh CW, Maxwell PH, Harris AL, Ratcliffe PJ. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma. Mol Cell Biol. 2005; 25(13): 5675-86.

7. Qian Yang, Kun – Liang Guan. Expanding mTOR signaling. *Cell Research* 2007; **17**: 666 – 681.
8. James Brugarolas, Kui Lei, Rebecca L. Hurley, Brendan D. Manning, Jan H. Reiling, Ernst Hafen, Lee A. Witters, Leif W. Ellisen, and William G. Kaelin, Jr. Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex. *Genes Dev.* 2004; **18**(23): 2893–2904.
9. Yecies JL, Manning BD. mTOR links oncogenic signaling to tumor cell metabolism. *J Mol Med.* 2011; **89**: 221-228.
10. Chun-Wun L, Shau-Chieh L, Chun-Wei C, Shih-Chieh L, Chung-Ta L, Bo-Wen L, Jenq-Chang L, and Shaw-Jenq. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 3 increases drug resistance and early recurrence in colon cancer. *American Journal of Pathology.* 2011; **179**(3): 1405-1414.

Г. Закључак и предлог:

На основу увида у актуелност предложене теме Комисија у саставу др Светозар Дамјановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, др Гордана Матић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, научни саветник Института за биолошка истраживања “Синиша Станковић” и др Горан Брајушковић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, сматра да је тема кандидата Бојане Илић научно оправдана и научно заснована и да представља допринос развоју науке код нас и у свету.

Београд, 10.08.2017. године

Комисија:

др Светозар Дамјановић,
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду,
начелник Центра за неуроендокрине туморе и наследне канцерске синдроме,
Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, КЦС, Београд

др Гордана Матић
редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду,
научни саветник Института за биолошка истраживања “Синиша Станковић”

др Горан Брајушковић
ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду

KLINIČKI CENTAR SRBIJE
ETIČKI ODBOR

Broj: 2221/4

Dana: 08.12.2011. godine

Beograd, Pasterova br. 2

Na osnovu odredaba Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije ("Službeni glasnik RS" br. 107/05, 72/09, 88/10, 99/10 i 57/11), Zakona o proizvodnji i prometu lekova („Službeni glasnik RS" br. 30/2010), Pravilnika o uslovima i načinu kliničkog ispitivanja leka, postupku i sadržaju dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka („Službeni glasnik RS" br. 64/2011), Poslovnika o radu Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije br. 60 od 12.02.2008. god, postupajući u skladu sa Načelima dobre kliničke prakse (GCP), Etički odbor Kliničkog centra Srbije u sastavu: Prof. dr Živan Maksimović, Prof. dr Ana Šijački, Prof. dr Vesna Bumbaširević, Prof. dr Nadežda Čovićković-Šternić, Doc. dr Arsen Ristić, Doc. dr Radomir Naumović, Doc. dr Tanja Božanović, Dr Žikica Jovičić, Prof. dr Aleksandar Lešić, Biljana Spasić-dipl. pravnik, Protojerej stavrofor Stevo Vlačić-sveštenik SPC, odlučujući o zahtevu dipl.mol.biologa Bojane Ilić, na svojoj 4. sednici održanoj dana 08.12.2011. godine, doneo je sledeću

O D L U K U

Odobrava se sprovođenje kliničkog ispitivanja u svrhu izrade doktorske disertacije pod nazivom: „mTOR signalni put u karcinomima bubrega”.

Glavni istraživač (kandidat) je dipl.molekularni biolog Bojana Ilić, zaposlena u Centru za tumore endokrinog sistema, neuroendokrinologiju i bolesti štitaste žlezde.

Mentor doktorata je Prof. dr Svetozar Damjanović sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, a komentor je Prof. dr Gordana Matić sa Instituta za biološka istraživanja „Siniša Stanković”.

U ispitivanje će biti uključeni pacijenti oboleli od tumora bubrega koji se leče na Klinici za urologiju Kliničkog centra Srbije, uz asistenciju Prof. dr Caneta Tulića i Dr Bojane Beleslin-Čokić.

Ispitivanje će biti sprovedeno na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u laboratoriji za genetsko ispitivanje u okviru Odeljenja za tumore i nasledne kancerske simptome, na osnovu navedene dokumentacije:

- 1). Odobrenje doktorske disertacije, potpisano od strane mentora Prof. dr Svetozara Damjanovića,
- 2). Saglasnost Kolegijuma Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma za sprovođenje ispitivanja, potpisana od strane direktora Prof. dr Svetozara Damjanovića,
- 3). Saglasnost Kolegijuma Klinike za urologiju za sprovođenje ispitivanja,

potpisana od strane direktora Prof. dr Caneta Tulića,

- 4). Protokol ispitivanja,
- 5). Opis postupka za uključivanje/isključivanje ispitanika,
- 6). Informacija za pacijenta sa Obrascem za davanje pisane saglasnosti,
- 7). Biografija glavnog istraživača.



ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА

Prof. dr Živan Maksimović