

Биолошки факултет
Број захтева:50/10-1
Датум: 22.01.2021.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст, 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Јована Ј. Росић

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

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

3. Година дипломирања: 2016.

4. Година уписа на докторске студије: 2017/2018.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Биологија, модул: Генетика.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **академик Зоран Кривокапић,**

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду - Медицински факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Anđelkov K, Sforza M, Barišić G, Soldatović I, Hiranyakas A, **Krivokapić Z.** A novel method for chronic anal fissure treatment: Adipose derived regenerative cell – A pilot study. *Colorectal Disease*. 2017; 19(6):570-575.
2. Marković S, Antić J, Dimitrijević I, Zogović B, Bojić D, Svorcan P, Marković V, **Krivokapić Z.** Microsatellite instability and survival in patients with stage II/III colorectal carcinoma. *The Indian Journal of Medical Research*. 2016; 143(1):104-111.
3. **2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group (...Krivokapić Z...).** Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery. *Colorectal Disease*. 2018; 6:58-68.
4. Stojkovic Lalosevic M, Coric V, Pekmezovic T, Simic T, Pljesa Ercegovac M, Pavlovic Markovic A, **Krivokapic Z.** Deletion and Single Nucleotide Polymorphisms in Common Glutathione-S Transferases Contribute to Colorectal Cancer Development. *Pathology & Oncology Research*. 2019; 25(4):1579-1587.
5. Nikolić A, Vlajnić M, Ristanović M, Petrović J, Dimitrijević I, **Krivokapić Z,** Radojkovic D. Cell-free DNA as biomarker and source for mutation detection in primary colorectal cancer. *Journal of BUON*. 2017; 22(1):178–183.

Б:

Име и презиме ментора: **др Катарина Зељић,**

Звање: ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет,.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Zeljic K,** Jovanovic I, Jovanovic J, Magic Z, Stankovic A, Supic G. MicroRNA meta-signature of oral cancer: evidence from a meta-analysis. *Upsala journal of medical sciences*. 2018;123(1):43-9.
2. Supic G, **Zeljic K,** Divac Rankov A, Kozomara R, Nikolic A, Radojkovic D, Magic Z. miR-183 and miR-21 expression as biomarkers of progression and survival in tongue carcinoma patients. *Clinical Oral Investigation*. 2018; 22(1): 401-409.

3. **Zeljic K**, Supic G, Magic Z. New insights into vitamin D anticancer properties: focus on miRNA modulation. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017;292(3):511-24.
4. **Zeljic K**, Supic G, Jovic N, Kozomara R, Brankovic-Magic M, Obrenovic M, Magic Z. Association of TLR2, TLR3, TLR4 and CD14 genes polymorphisms with oral cancer risk and survival. *Oral diseases*. 2014;20(4):416-24.
5. **Zeljic K**, Supic G, Stamenkovic Radak M, Jovic N, Kozomara R, Magic Z. Vitamin D receptor, CYP27B1 and CYP24A1 genes polymorphisms association with oral cancer risk and survival. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012;41(10):779-87.

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 22. 01. 2021. 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. Потврда Етичке комисије



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

50/10-22.01.2021.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду- Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду- Биолошком факултету, број 15/312 од 13.07.2016. и 15/76 од 10.03.2017., Наставно-научно веће Факултета, на IV редовној седници одржаној 22. 01. 2021. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Јовани Ј. Росић, мастер биолог, студијски програм Биологија, модул: Генетика, под називом:

„Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному”

За менторе се именују:

1. академик Зоран Кривокапић, редовни професор, Универзитет у Београду - Медицински факултет,
2. др Катарина Зељић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

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 III редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 15.12.2020. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Јоване Ј. Росић**, под насловом: „Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Јоване Ј. Росић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Јована Ј. Росић

Датум и место рођења: 06.01.1993. Београд

Образовање:

2017– данас Докторске академске студије, модул: Генетика, Универзитет у Београду, Биолошки факултет

2016–2017 Мастер академске студије, модул: Примењена генетика, Универзитет у Београду, Биолошки факултет (просечна оцена 10,00)

2012–2016 Основне академске студије, модул: Биологија, Универзитет у Београду, Биолошки факултет (просечна оцена 9,67)

Запослење:

2018–данас истраживач приправник, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Курсеви:

- Обука „Наука о лабораторијским животињама“ заснована на смерницама дефинисаним Директивом 2010/63/ЕУ за употребу животиња у истраживањима, одржана од 13. до 15. новембра 2019. године у Београду.
- Биоинформатички курс Румунског биоинформатичког друштва „7th RoBioinfo Seminar – Human DNA variants: from functional annotation to disease association“ одржан од 7. до 8. октобра 2019. у Клуж-Напоки, Румунији.
- Тренинг школа у оквиру COST акције OpenMultiMed CA15120 „6th OpenMultiMed Cost Training School – Computational data science“ одржана од 4. до 8. фебруара 2019. године у Маврову, Македонији.
- Курс „Genome Analysis with Galaxy platform“ одржан од 17. до 18. јануара 2019. године у Београду.
- Обука научно-наставног особља Универзитета у Београду у оквиру програма „TRAIN - Training and Research for Academic Newcomers, University of Belgrade“ одржаног у току децембра 2018. и јануара 2019. године у Ректорату Универзитета у Београду (похађани модули:

Методологија истраживања, писање научних радова и презентација резултата за техничко-технолошке, природне и медицинске науке; Припрема пријава за пројекте и управљање пројектима; Вештине држања ефикасних презентација; Умрежавање и тимски рад).

- Курс „Clinical Genomics and NGS“ који су удружено организовали Европска школа медицинске генетике (European School of Genetic Medicine – ESGM), Европско друштво за хуману генетику (The European Society of Human Genetics - ESHG) и Резиденциони центар Универзитета у Бертинору (Centro Residenziale Universitario di Bertinoro - CEUB), одржан од 28. априла до 5. маја 2018. године у Бертинору, Италији.

Пројекти:

Национални пројекти:

Година	назив
2020–данас	Оптимизирање (индивидуализација) лечења карцинома ректума коришћењем предиктивних молекуларно-генских биомаркера - ОПТИМОГЕН; индивидуални пројекат Српске академије наука и уметности (САНУ), ев. бр. Ф-20; Руководилац пројекта: академик Зоран Кривокапић.
2019–данас	Молекуларна основа одговора на хемиорадитерапију у карциному ректума - МОХЕРАТЕКА; стратешки пројекат Српске академије наука и уметности (САНУ), ев. бр. Ф-69; Руководилац пројекта: академик Зоран Кривокапић.
2018–данас	Улога преоперативног одређивања стадијума болести, прогностичких, терапијских маркера, објективизирање функционалних резултата у одлуци о стратегији лечења карцинома ректума, а у циљу унапређења онколошких резултата и квалитета живота; Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, ев. бр. ИИИ41033; Руководилац пројекта: академик Зоран Кривокапић.

Међународни пројекти:

Година	назив
2019–данас	Mutographs of cancer: откривање узрока настанка карцинома кроз специфичне мутационе профиле; Мултицентрични пројекат Међународне агенције за истраживање рака (IARC); Руководилац српске стране: академик Зоран Кривокапић.
2019–данас	Успостављање компатибилних институционалних регистара и мреже саветовалишта за хередитарне гастроинтестиналне туморе; Билатерални пројекат Србија-Хрватска за циклус 2019-2020, Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, ев. бр. 337-00-205/2019-09/34; Руководилац српске стране: академик Зоран Кривокапић.
2018–данас	COST Action CA17118 Identifying Biomarkers Through Translational Research for Prevention and Stratification of Colorectal Cancer (Transcoloncan).

Чланство у научним друштвима:

- Друштво генетичара Србије (ДГС)
- Српско друштво истраживача рака (СДИР)
- The European Association for Cancer Research (EACR)
- Zebrafish Disease Models Society (ZDMS)

Страни језици:

енглески, руски

Посебне активности и награде:

- Romanian Ministry of Research and Innovation (ECHITAS – No. nr. 29PFE/18.10.2018) - Institutional Grant- 7th RoBioinfo Seminar – Human DNA variants: from functional annotation to disease association, 7-8 October 2019, Cluj-Napoca, Romania.
- COST action Transcolonc CA17118 - Travel Grant - CA17118 Krakow meeting, 30. September - 1 October 2019, Krakow, Poland.
- COST Action OpenMultiMed CA15120 -Travel Grant - 6th OpenMultiMed Cost Training School – Computational data science, 4-8 February 2019, Mavrovo, North Macedonia.
- The European Society of Human Genetics (ESHG) – Fellowship - 31st Course jointly organized by ESGM, ESHG and CEUB - Clinical Genomics and NGS, 29 April - 4 May, 2018, Bertinoro, Italy.
- Студент докторанд демонстратор на практичном делу курса Генетика на Катедри за генетику и еволуцију Биолошког факултета Универзитета у Београду у току зимског семестра 2017/2018. године.
- Студент демонстратор на практичном делу курса Физиологија биљака на Катедри за физиологију биљака Биолошког факултета Универзитета у Београду у току зимског семестра 2015/2016. године.
- Студентска летња пракса у Лабораторији за цитогенетику и молекуларну генетику, Клиника за хематологију Клинички центар Србије, август 2017. године, под менторством др Весне Ђорђевић.
- Организација састанка COST акције CA17118 - Identifying Biomarkers Through Translational Research for Prevention and Stratification of Colorectal Cancer одржаног од 5. до 6. марта 2020. године у Београду.
- Организација Једанаестог међународног симпозијума колопроктолога одржаног 12. новембра 2018. године у Српској академији наука и уметности (САНУ) у Београду.
- Организација конференције „Карцином дебелог црева – од карциногенезе до метастазе“ одржане у оквиру циклуса „Проблеми јавног здравља у Србији“ 23. априла 2018. године у Српској академији наука и уметности (САНУ) у Београду.
- Волонтер манифестације Ноћ истраживача 2018. и 2019. године у својству демонстратора.
- Волонтер Светског фонда за природу (WWF Danube-Carpathian Programme) у оквиру кампање „Сат за нашу планету“, 2015. године.

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Trajković, J., **Rosić, J.**, Pavković-Lučić, S., Miličić, D., Lučić, L., and Savić, T. (2018). Mating latency and mating duration in *Drosophila melanogaster* strains maintained over 400 generations on four types of food. *Drosophila Information Service*, 101, 32-34. (M24)

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

/

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целости

/

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

1. **Rosic, J.**, Dragicevic, S., Despotovic, J., Babic, T., Nikolic, A., Miladinov, M., and Krivokapic, Z. (2019). Expression analysis of *SMAD7* in human colorectal cancer. *4th Congress of the "Serbian Association for Cancer Research – SDIR" Bringing Science to Oncology Practice: Where is Serbia?*, Belgrade, Serbia, 3.10 – 5.10.2019. Book of Abstracts, p. 50. (M34)
2. Savić, T., **Rosić, J.**, Trajković, J., Vujisić, Lj., Todosijeвић, M., Miličić, D., Lučić, L., and Pavković-Lučić, S. (2017). Composition of cuticular hydrocarbons after mating in fruit fly *Drosophila melanogaster*. *4th Balkan Conference in Biology*, Plovdiv, Bulgaria, 1. 11.–3. 11. 2017. Book of Abstracts, p. 37–38. (M34)
3. Savić, T., **Rosić, J.**, Trajković, J., Miličić, D., Lučić, L., and Pavković-Lučić, S. (2017). Dissecting of sexual behavior in fruit fly: the food impact. *4th Balkan Conference in Biology*, Plovdiv, Bulgaria, 1. 11.–3. 11. 2017. Book of Abstracts, p. 155–156. (M34)

Б5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

/

Б6. Поглавље у монографији националног значаја

1. Krivokapić, Z., Kovač, J., Sekulić, A., **Rosić, J.** (2018). Da li je došlo vreme za personalizaciju terapije karcinoma debelog creva? In Z. Krivokapić (Ed.), *Karcinom debelog creva – od prevencije preko karcinogeneze do metastaze* (pp. 315 – 346). Zavod za udžbenike i Srpska akademija nauka i umetnosti. (M45)

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

„Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному”

Полазне основе:

Колоректални карцином (КРК) је хетерогена болест која се развија као последица накупљања генетичких и епигенетичких промена које доводе до неопластичне трансформације нормалне цревне мукозе. На годишњем нивоу, од овог типа карцинома оболи око 1,4 милиона људи, а умре око 700 хиљада. То чини овај малигнитет четвртим водећим узроком умирања код мушкараца (иза рака плућа, јетре и желуца), а трећим код жена (иза рака дојке и плућа). Најчешћи узрок смрти од КРК је развиће метастаза у јетри (мКРК), с обзиром да је у тренутку дијагностиковања мКРК мање од 20% болесника

погодно за куративну ресекцију јетре. Напредак у молекуларној карактеризацији колоректалног карцинома доводи до све веће персонализације третмана овог малигнитета. За постизање персонализације третмана карцинома, неопходни су маркери који пружају могућност прогнозе тока болести, предвиђања одговора на терапију, као и процену токсичности ординираних терапија.

TGF- β сигнални пут игра значајну улогу у регулацији широког спектра развојних и хомеостатских процеса. Сигнална каскада TGF- β је нарушена у многобројним болестима, укључујући и малигне болести. Најзначајнији интрацелуларни медијатори сигнала у оквиру канонског TGF- β сигналног пута су SMAD протеини. У карциномима је забележена честа дерегулација управо SMAD протеина.[1].

Ген *SMAD7* (18q21.1), кодира интрацелуларног антагониста TGF- β сигнализације. SMAD7 инхибира сигналну трансдукцију везивањем за TGF- β RI. То доводи до инактивације рецептора дефосфоризацијом и индукције деградације рецептора регрутовањем убиквитин лигазе [2]. Резултати *Genome Wide Association* (GWA) студија су показали да учестали *SMAD7* алели утичу на ризик за развијање КРК-а [3]. Такође у КРК-у је запажен чест губитак хромозомског региона на којем је лоциран *SMAD7* ген [4]. Повишена експресија SMAD7 у туморском ткиву поспешује неопластични процес и дисеминацију болести [5]. Утврђена је и асоцијација дупликације *SMAD7* гена са лошијом прогнозом и бољи исход болести код пацијената са делецијом овог гена [6].

Ген *SMAD4* (18q21.1), кодира интрацелуларног медијатора TGF- β сигнала. SMAD4 игра значајну улогу у хетеро-олигомеризацији са другим SMAD протеинима, транспорту SMAD комплекса у једро и регулацији експресије циљних гена у оквиру ћелијског одговора на сигнализацију [2]. Мутације, функционална инактивација и губитак експресије *SMAD4* гена су чести догађаји у каснијим стадијумима малигне трансформације. Промене *SMAD4* гена су асоциране са: већим инвазивним потенцијалом, формирањем метастаза, лошијом прогнозом код КРК пацијената, стицањем резистенције и лошијим одговором на терапију 5-флуороурацилом [7-9]. Функционална инактивација SMAD4 је кључна за губитак тумор-супримирајућег ефекта сигналног пута TGF- β и сматра се инцијалним догађајем у процесу колоректалне карциногенезе.

Досадашња открића сугеришу постојање недовољно јасне дуалне улоге SMAD7 у колоректалној карциногенези и прогресији болести [10]. Такође, од посебног интереса је неистражен баланс SMAD7 са његовим интеракционим партнером SMAD4.

Предмет докторске дисертације

Предмет истраживања пријављене докторске дисертације је анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному и испитивање њиховог потенцијала као биомаркера за прогнозу тока болести и предикцију одговора на терапију.

У оквиру докторске дисертације ће се испитивати ниво експресије *SMAD7* гена како појединачно, тако и у односу на експресију *SMAD4* гена у хуманим ћелијским линијама, ткиву примарног и метастатског карцинома колоректума у јетри и одговарајућем здравом ткиву.

Анализираће се присуство различитих генских варијанти *SMAD7* гена и испитивати корелације између варијанти гена и патохистолошких карактеристика тумора и клиничких карактеристика болести.

Испитиваће се ниво експресије и однос *SMAD7* и *SMAD4* гена у *in vitro* третманима хемиотерапеутицима, као и туморском ткиву и здравој слузници ректума пре и осам

недеља након неoadјувантне хемиорадиотерапије (нХРТ). Анализираће се утицај преоперативне терапије на експресионе профиле, као и одговор тумора са различитим експресионим профилима на преоперативну терапију.

Научни циљ истраживања

Предложена докторска дисертација има три основна циља:

1. Процена прогностичког значај експресије *SMAD7* гена и његовог односа са *SMAD4* геном у КРК кроз анализу образаца експресије и баланса *SMAD7* и *SMAD4* гена у хуманим ћелијским линијама, туморском и здравом ткиву болесника са примарном и метастатском болешћу и корелацијом добијених резултата са патохистолошким карактеристикама тумора и клиничким карактеристикама болести.
2. Идентификација генских варијанти одабраних региона *SMAD7* гена и процена прогностичког значаја уочених варијанти кроз њихову корелацију са патохистолошким карактеристикама тумора и клиничким подацима.
3. Утврђивање предиктивног значаја нивоа експресије *SMAD7* гена и његовог односа са *SMAD4* геном у процени одговора на нХРТ кроз анализу образаца експресије у *in vitro* третманима хемиотерапеутицима и ткивима тумора и здраве слузнице ректума пре и после нХРТ и корелациом добијених података са прикупљеним патохистолошким карактеристикама тумора и клиничким карактеристикама болести.

Материјал и методе који се користе

Скрининг нивоа експресије *SMAD7* и његовог односа са *SMAD4* геном у КРК извршиће се на шест хуманих ћелијских линија колоректалног карцинома различитог степена инвазивности (Caco-2, HT-29, SW480, SW620, DLD-1, HCT116) и хуманој ћелиској линији нормалног епитела колона (HCEC-1CT). Метастатска SW620 ћелијска линија третираће се следећим хемиотерапеутицима: 5-флуороурацилом (5-FU, EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Austria), оксалиплатином (OXA, Actavis Italy S.p.A, Italy) и циљаним терапеутиком бевацизумабом (bevacizumab, Avastin[®], F.Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland) као и њиховим комбинацијама 5-FU+oxaliplatin (FOX) и bevacizumab+FOX и мериће се разлике у експресији у третирним у односу на нетретиране ћелије.

У истраживање ће бити укључени пацијенти са Клинике за дигестивну хирургију – Прве хируршке клинике Клиничког центра Србије оболели од примарног или метастатског колоректалног карцинома од којих ће се узорковати туморско и здраво ткиво ради анализе експресије и генетичке варијабилности *SMAD7* гена. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Србије одлуком број 717/7. Испитивање ће обухватити најмање 100 болесника. Узорковање ће се вршити биоптирањем или након урађене ресекције колоректума или јетре због дијагнозе примарне или метастатске малигне болести, респективно. У истраживању би се користила ткива примарног аденокарцинома колоректума и спарене здраве слузнице црева, као и ткива метастазе колоректалног карцинома у јетри и спареног здравог ткива јетре. У групи болесника са карциномом ректума којима је ординирана нХРТ, туморско ткиво и здрава слузница биоптираће се пре почетка терапије и поновно узорковати са препарата ресекованог током оперативног захвата који се изводи осам недеља након завршетка терапије. Сви узорци сакупљаће се непосредно након планиране и рутинске процедуре

која је део стандардног лечења ових болесника. Сакупљена ткива чуваће се у *TRI Reagent* раствору (Invitrogen, САД) и свеже залеђена у фрижидеру, на -70°C . На пацијентима ће се спроводити уобичајене дијагностичке процедуре и сви подаци неопходни за студију сакупљаће се из историје болести.

Укупна РНК ће бити изолована из ћелијских линија и прикупљених ткива помоћу *TRI Reagent* реагенса (Invitrogen, САД) и користиће се за синтезу комплементарне ДНК помоћу комерцијалног кита *High-Capacity cDNA Kit* (Applied Biosystems, САД) методом реакције ланчаног умножавања полимеразом (енг. Polymerase Chain Reaction – PCR). Комплементарна ДНК даље ће се користити за релативну квантификацију експресије циљног гена *SMAD7* и његовог односа са *SMAD4* геном, методом квантитативни PCR у реалном времену (Quantitative Real-Time PCR, qRT-PCR) помоћу *Power SYBR™ Green PCR Master Mix* (Applied Biosystems, САД). Геномска ДНК ће се изоловати комерцијалним китом *PureLink™ Genomic DNA Mini Kit* (Thermo Fisher Scientific, САД) из туморског ткива испитаника. Фрагменти од интереса умножаваће се PCR реакцијом, а идентификација варијанти гена *SMAD7* ће бити урађена методом секвенцирања по Сангеру.

Обрада података вршиће се помоћу различитих статистичких тестова. За анализу нормалности дистрибуције параметара користиће се *Kolmogorov-Smirnov test*, а за анализу хомогености варијансе *Levene's test*. За анализу повезаности квантитативних података користиће се параметријски *Pearson Correlation* или непараметријски *Spearman Rho* тестови корелације, у зависности од нормалности дистрибуције варијабли. За испитивање разлика између континуалних вредности нормалне расподеле користиће се Тест анализе варијансе ANOVA са *post hoc* тестовима *Dunnett's test* и *Tukey's test*. За испитивање разлика између континуалних вредности чија расподела одступа од нормалне користиће се *Independent Samples Mann Whitney U test* и *Kruskal Wallis test* за независне узорке и *Related Samples Wilcoxon Signed Rank test* за зависне узорке.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Samanta D, Datta PK. Alterations in the Smad pathway in human cancers. *Frontiers In Bioscience* (Landmark edition). 2012; 17:1281-93.
2. Yan X, Chen Y-G. Smad7: not only a regulator, but also a cross-talk mediator of TGF- β signalling. *Biochemical Journal*. 2011; 434(1):1-10.
3. Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, Webb E, Howarth K, Rowan A, et al. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nature Genetics*. 2007; 39(11):1315-7.
4. Pittman AM, Naranjo S, Webb E, Broderick P, Lips EH, van Wezel T, et al. The colorectal cancer risk at 18q21 is caused by a novel variant altering SMAD7 expression. *Genome research*. 2009; 19(6):987-93.
5. Stolfi C, De Simone V, Colantoni A, Franze E, Ribichini E, Fantini M, et al. A functional role for Smad7 in sustaining colon cancer cell growth and survival. *Cell death & disease*. 2014; 5(2):e1073-e.
6. Boulay JL, Mild G, Lowy A, Reuter J, Lagrange M, Terracciano L, et al. SMAD7 is a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *International journal of cancer*. 2003; 104(4):446-9.
7. Miyaki M, Iijima T, Konishi M, Sakai K, Ishii A, Yasuno M, et al. Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene*. 1999; 18(20):3098-103.
8. Isaksson-Mettävainio M, Palmqvist R, Forssell J, Stenling R, Öberg Å. SMAD4/DPC4 expression and prognosis in human colorectal cancer. *Anticancer research*. 2006; 26(1B):507-10.
9. Kozak MM, Von Eyben R, Pai J, Vossler SR, Limaye M, Jayachandran P, et al. Smad4 inactivation predicts for worse prognosis and response to fluorouracil-based treatment in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2015; 68(5):341-5.

10. Troncone E, Monteleone G. Smad7 and Colorectal Carcinogenesis: A Double-Edged Sword. *Cancers*. 2019; 11(5):612.

Г. Закључак и предлог:

На основу поднете пријавне документације коју је доставила кандидаткиња Јована Ј. Росић, као и увида у савремену научну литературу из области предложене теме, Комисија је закључила да је предмет истраживања савремен и да ће добијени резултати допринети даљем разумевању улоге *SMAD7* гена у колоректалном карциному. У предложеној докторској дисертацији ће бити испитивана експресија и варијанте у *SMAD7* гену, као и однос експресије *SMAD7* и *SMAD4* у хуманим ћелијским линијама, туморском и здравом ткиву болесника са примарним и метастатским колоректалним карциномом. Нивои експресије ће се испитивати и након третмана хемотерапеутицима *in vitro*, као и у туморском ткиву и здравој слузници ректума пре и након неoadјувантне хемиорадиотерапије. Постављени циљеви рада су јасни и реални. Предложена методологија рада је адекватна и обезбеђује реализацију циљева докторске дисертације. Резултати дисертације ће дати увид у потенцијал примене *SMAD7* гена као биомаркера за прогнозу тока колоректалног карцинома и предикцију одговора на терапију хемотерапеутицима. Етички стандарди су испуњени и поткрепљени дозволом за спровођење планираних истраживања од стране надлежног етичког комитета. Узимајући све претходно наведено у обзир, именована Комисија сматра да је предложена тема научно заснована и да је њено извођење оправдано.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Биолошког факултета да прихвати тему под пријављеним насловом „**Анализа нивоа експресије и варијанти гена *SMAD7* у колоректалном карциному**” и да одобри израду предложене докторске дисертације. За менторе докторске дисертације предлажу се академик Зоран Кривокапић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду и др Катарина Зељић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду.

Београд, 28.12.2020.

Комисија:

др Марина Стаменковић-Радак, редовни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Александра Николић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Сандра Драгичевић, научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Катарина Зељић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет



**КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР
СРБИЈЕ**

**11000 БЕОГРАД; ПАСТЕРОВА 2,
РЕПУБЛИКА СРБИЈА**

ЕТИЧКИ ОДБОР

11000 Београд, Пастерова 2
011 366-2080, 264-4850, Факс 011 306-7180

Број: 717/7

Дана: 23.11.2020. године

На основу одредба Закона здравственој заштити Републике Србије („Службени гласник РС“ бр. 25/2019), Закона о правима пацијената („Сл. гласник РС“, бр. 45/13), Закона о заштити података о личности „Сл. гласник РС“, бр. 97/2008, 104/2009, идр. закон, Закона о здравственој документацији и евиденцијима у области здравства („Сл. гласник РС“, бр. 123/2014, 106/2015, 105/2017), Закона о јавном информисању и медијима („Сл. гласник РС“, бр.83/2014, 58/5015 и 12/2016), поступајући у складу са одредбама Пословника о раду Етичког одбора Клиничког центра Србије бр. 432/8 од 28.02.2020. године, Етички одбор Клиничког центра Србије у саставу: Проф. др Андрија Богдановић – председник, Проф. др Бранислава Милenkовић, Проф. др Марина Светел, Др sci med Дијана Шефер, Проф. др Александра Јотић, Проф. др Александра Перич- Попадић, Проф. др Милан Латас и Doc. др Данијел Галун – лекари специјалисти сви запослени у Клиничком центру Србије, одлучујући о захтеву Академике Проф. др Зорана Кривокapiћа, на својој 16. електронској седници одржаној дана 23. 11.2020. године doneo је следећу

ОДЛУКУ

Одобрава се спровођење клиничког испитивања под називом: “Анализа нивоа експресије и варијанти gena *SMAD7* у колоректалном карциному”.

Главни истраживач је Академик Проф. др Зоран Кривокapiћ.

Чланови истраживачког тима су: Академик Проф. др Зоран Кривокapiћ, Др Марко Милadinov и Ass. др Александар Богдановић.

Истраживачи сарадници су: Др Александра Никoliћ, виши научни сарадник (Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду) и Јована Росић, истраживач приправник (Медицински факултет Универзитета у Београду).

Испитивање ће бити спроведено на Клиници за digestivnu хирургију – Прва хирушка клиника Клиничког центра Србије, у сарадњи са Медицинским факултетом Универзитета у Београду и Институтом за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду.

Прilikом доношења ове одлуке, Етички одбор је разматрао следећу документацију:

- 1). Захтев за одобрење академског клиничког испитивања поднет Етичком одбору KCS,
- 2). Протокол испитивања,
- 3). Информација за пацијенте са обрасцем за давање писаног пристанка,
- 4). Сагласност стручног колегијума Клинике за digestivnu хирургију Клиничког центра Србије бр. 3063 од 06.11.2020. године,
- 5). Тест листа у електронском облику (eCRF) и
- 6). Биографија главног истраживача.



ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА
Проф. др Андрија Богдановић