

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

„ПОВЕЗАНОСТ ЕКСПРЕСИЈЕ В7-Н3 У ЋЕЛИЈАМА НЕУРОБЛАСТОМА И НОДУЛАРНОГ ПОДТИПА ГАНГЛИОНЕУРОБЛАСТОМА СА ЗАСТУПЉЕНОШЋУ ИНФИЛТРИШУЋИХ ИМУНСКИХ ЋЕЛИЈА У ТКВНИМ УЗОРЦИМА И КЛИНИЧКОМ ПРОГНОЗОМ“

Кандидат: Др Петар Рашић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 19. 01. 2026. године, под бројем: 7/XII-7/1-ПР именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације „Повезаност експресије В7-Н3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома са заступљеношћу инфилтришућих имунских ћелија у тквним узорцима и клиничком прогнозом“ кандидата др Петра Рашића, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Ђорђе Савић	Професор	Дечја хирургија	МФУБ
др Александар Влаховић	Професор	Дечја хирургија	МФУБ
др Божидар Ковачевић	Доцент	Патологија	МФ ВМА

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Маја Миличковић	Доцент	Дечја хирургија	МФУБ
др Душко Дунђеровић	Професор	Патологија	МФУБ

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научног већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Петар Рашић је рођен 10. 07. 1991. године у Београду. Интегрисане академске студије медицине је уписао 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, где је дипломирао 2016. године са просечном оценом 9,93. У току студија, био је ангажован као студент-демонстратор на катедри за Хистологију и ембриологију и као модератор у оквиру *online* курса из хистологије и ембриологије на платформи „Moodle – Reticulum“. Добитник је награде „Асс. Зорана Пенезић за постигнут успех из предмета интерна медицина као и награде Задужбине Николе Спасића за најбољег дипломираног студента Медицинског факултету Универзитета у Београду.

Од 2017. године, запослен је на Клиници за дечју хирургију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“. Специјализацију из дечје хирургије је завршио 2022. године, положивши специјалистички испит са одличном оценом. Ради као специјалиста дечје хирургије на Одељењу за абдоминалну хирургију Института. Области професионалног рада др Рашића обухватају различите оперативне процедуре из области абдоминалне и неонаталне хирургије са акцентом на хирургију минимално-инвазивног приступа код деце. Из области минимално инвазивне хирургије се усавршавао у болници „Robert Debre“ у Паризу.

Докторске академске студије на модулу Биологија тумора и оксидативна обољења је уписао 2018. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

Др Петар Рашић је учествовао је у изради више публикација објављених у реномираним иностраним часописима као аутор, носилац рада или сарадник. Поред дечје хирургије, научноистраживачки рад др Рашића обухвата област имуноонкологије, са посебним фокусом на истраживање туморских биомаркера. Др Рашић је био један од аутора поглавља објављеног у књизи иностраног издавача и био рецензент за шест часописа са значајним импакт фактором. Укупна цитираност публикација др Петра Рашића према индексној бази *SCOPUS* је 45 (*h-index* 3), а према *Research Gate*-у 56 (*h-index* 3).

У марту 2025. године, др Рашић је изабран је у звање клиничког асистента на Катедри за хирургију са анестезиологијом Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. Rasic M, Maksimovic N, Grk M, Dusanovic Pjevic M, **Rasic P**, Svircev M, Damnjanovic T, Perovic D, Djuranović Uklein A, Stojanovski N, Pesic M, Novakovic I, Doklestic Vasiljević K. Association of NOS gene polymorphisms with sepsis-related complications in secondary peritonitis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10306.
2. Perovic D, Dusanovic Pjevic M, Perovic V, Grk M, Rasic M, Milickovic M, Mijovic T, **Rasic P**. B7 homolog 3 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2024;30(31):3654-67.
3. Milickovic M, **Rasic P**, Cvejic S, Bozic D, Savic D, Mijovic T, Cvetinovic S, Djuricic SM. Splenic hamartomas in children. *World J Clin Cases*. 2024;12(11):1909-17.
4. Mijović T, **Rašić P**, Miličković M, Đuričić S, Savić Đ, Đokić D, et al. Extrarenal Wilms tumor mimicking funicular hydrocele. *Medicinska istraživanja*. 2024;57(1):15-20.
5. Kocic M, **Rasic P**, Marusic V, Prokic D, Savic D, Milickovic M, Kitic I, Mijovic T, Sarajlija A. Age-specific causes of upper gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2023;29(47):6095-611.
6. **Rasic P**, Jeremic M, Jeremic R, Dusanovic Pjevic M, Rasic M, Djuricic SM, Milickovic M, Vukadin M, Mijovic T, Savic D. Targeting B7-H3—A Novel Strategy for the Design of Anticancer Agents for Extracranial Pediatric Solid Tumors Treatment. *Molecules*. 2023;28(8):3356.
7. Savić Đ, Prokić D, Grujić B, Vukadin M, Milojković Marinović V, **Rašić P**, Miličković M. Partial annular pancreas in a 12-year-old girl. *Vojnosanit Pregl*. 2022;79(8):833-6.
8. **Rasic P**, Jovanovic-Tucovic M, Jeremic M, Djuricic SM, Vasiljevic ZV, Milickovic M, Savic D. B7 homologue 3 as a prognostic biomarker and potential therapeutic target in gastrointestinal tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(8):799-821.
9. **Rasic P**, Bosnic S, Vasiljevic ZV, Djuricic SM, Topic V, Milickovic M, Savic D. Abiotrophia defectiva liver abscess in a teenage boy after a supposedly mild blunt abdominal trauma: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):267.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област: дечја хирургија, патологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет истраживања је испитивање имунохистохемијске експресије молекула B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома и анализа њене повезаности са заступљеношћу инфилтришућих имунских ћелија у туморском ткиву, клиничко-патолошким параметрима и преживљавањем пацијената са овим туморима.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Утврдити имунохистохемијску експресију B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома и испитати њену повезаност са заступљеношћу различитих подтипова инфилтришућих имунских ћелија у туморском ткиву
2. Испитати повезаност нивоа имунохистохемијске експресије B7-H3 у туморским ћелијама са клиничко-патолошким карактеристикама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома
3. Испитати повезаност нивоа имунохистохемијске експресије B7-H3 у туморским ћелијама са клиничком прогнозом (укупно петогодишње преживљавање и петогодишње преживљавање без неповољног догађаја) код болесника са неуробластомом и нодуларним подтипом ганглионеуробластома

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Експресија B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома је повезана са заступљеношћу различитих подтипова инфилтришућих имунских ћелија у туморском ткиву, клиничко-патолошким параметрима и прогнозом болести код пацијената са овим туморима.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је осмишљено као ретроспективна кохортна студија. Студија ће бити спроведена у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Универзитетској дечјој клиници и Институту за патологију „Др Ђорђе Јовановић“ Медицинског факултета Универзитета у Београду, а обухвата период од 1. јануара 2009. до 31. јануара 2025. године.

У студију ће бити укључено између 70 и 85 педијатријских пацијената код којих је постављена хистопатолошка дијагноза неуробластома или нодуларног подтипа ганглионеуробластома у периоду од 1. јануара 2009. до 31. јануара 2020. године, на Одељењу за клиничку патологију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“. Хистопатолошки узорци који ће бити коришћени у истраживању су претходно добијени током лечења пацијената у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ и Универзитетској дечјој клиници. За спровођење студије прибављене су сагласности Етичког одбора Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Етичког одбора Универзитетске дечје клинике, као и одобрење директорке Института за патологију „Др Ђорђе Јовановић“ Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Критеријуми за укључивање у студију обухватају пацијенте млађе од 18 година у тренутку постављања дијагнозе, са хистопатолошким потврђеном дијагнозом неуробластома или нодуларног подтипа ганглионеуробластома, код којих није спроведена хемиотерапија пре добијања ткивног узорка на основу којег је постављена дијагноза.

Из студије ће бити искључени пацијенти који нису испуњавали наведене критеријуме, пацијенти са интермиксним подтипом ганглионеуробластома, као и пацијенти чији хистопатолошки узорци, услед губитака током обраде, сечења или бојења, нису били репрезентативни за анализу.

Сви пацијенти који ће бити укључени у студију дијагностиковани су и лечени у складу са стандардизованим протоколима за лечење неуробластних тумора. Клинички подаци о пацијентима биће прикупљени из медицинске документације архивирани у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” и Универзитетској децјој клиници. Подаци о патоморфолошким карактеристикама тумора биће добијени из архивираних патохистолошких извештаја, као и додатном ревизијом хистопатолошких препарата коју ће спровести независно два искусна патолога. У истраживању ће бити коришћено туморско ткиво из формалином фиксираних, у парафин уклопљених узорка, који су складиштени у архиви Одељења за клиничку патологију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије.

Обрада парафинских блокова и бојење биће извршени на Одељењу за клиничку патологију Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије. Рутинско хематоксилин-еозин, као и имунохистохемијско бојење биће спроведено коришћењем аутоматизованих система за бојење препарата. У имунохистохемијској анализи биће коришћена следећа антитела: B7-H3, CD3, CD4, CD8, CD20 и CD68. Евалуација имунохистохемијског бојења биће спроведена на Институту за патологију „Др Ђорђе Јовановић” Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Експресију B7-H3 у туморским ћелијама процениће два искусна патолога који нису упознати са клиничким током и исходом болести. Процена експресије биће извршена применом H-скор методе, при чему је H-скор = (% туморских ћелија без бојења × 0) + (% туморских ћелија са slabим бојењем × 1) + (% туморских ћелија са умереним бојењем × 2) + (% туморских ћелија са јаким бојењем × 3). На основу вредности H-скора, пацијенти ће бити подељени у групе са ниском и високом експресијом B7-H3. Густина инфилтрата CD3+, CD4+ и CD8+ T-лимфоцита, CD20+ B-лимфоцита и CD68+ макрофага на површини заузетој тумором биће одређена на следећи начин: биће изабрано пет области са најинтензивнијим инфилтратом при малом увећању микроскопа (×40), а затим ће ћелије бити бројане и бележене при великом увећању (×200). Биће израчунате просечне вредности резултата из пет области и коришћене за статистичку анализу.

У даљој анализи биће испитивана повезаност нивоа експресије B7-H3 у туморским ћелијама са заступљеношћу различитих подтипова инфилтришућих имуних ћелија, као и са клиничко-патолошким параметрима који обухватају пол и узраст пацијената, стадијум болести у тренутку дијагнозе, степен прогностичког ризика, величину тумора, митотско-кариоретски индекс, степен диференцијације тумора, хистопатолошку прогностичку групу и присуство *MYCN* амплификације.

На крају ће бити процењена повезаност експресије B7-H3 са клиничком прогнозом болести. Биће испитана повезаност са смртним исходом, као и са укупним преживљавањем и преживљавањем без неповољног догађаја. Преживљавање ће бити процењено за фиксни период од 60 месеци за сваког пацијента, при чему је почетна тачка праћења дефинисана као датум добијања ткивног узорка на основу којег је постављена хистопатолошка дијагноза. Укупно преживљавање дефинисано је као време од почетне тачке праћења до смртог исхода или до краја периода праћења уколико до смртог исхода није дошло. Преживљавање без неповољног догађаја дефинисано је као интервал од почетне тачке праћења до појаве рецидива, прогресије болести или смрти услед било ког узрока, односно до краја периода праћења уколико се неповољни догађај није десио.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

С обзиром на то да је већина досадашње литературе показала имunosупресивне ефекте B7-H3 у многим туморима, очекивано је да експресија овог молекула код неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома буде повезана са мањом заступљеношћу Т-лимфоцита у туморском ткиву и лошијим преживљавањем. Поред тога, могуће је да B7-H3 буде удружен са одређеним клиничко-патолошким карактеристикама тумора које доприносе лошој прогнози, као што су присуство *MYCN* амплификације или узраст старији од 18 месеци. Са друге стране, могуће је и да се покаже да је B7-H3 биомаркер удружен са лошим преживљавањем, али потпуно независан од досадашњих клиничко-патолошких карактеристика које детерминишу прогнозу и које се користе у савременој клиничкој пракси.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Према доступним подацима, ово истраживање представља прву студију која ће анализирати повезаност имунохистохемијске експресије B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома са заступљеношћу Т-лимфоцитног, В-лимфоцитног и макрофагалног инфилтрата у хистопатолошким узроцима пацијената са овим туморима. Оваква анализа могла би допринети бољем разумевању фактора који утичу на антитуморски имунски одговор код ових неоплазми и допринети развоју ефективне имунотерапије у којој би B7-H3 представљао циљну тачку деловања.

Бројна досадашња истраживања указала су на значај молекула B7-H3 као прогностичког биомаркера код различитих малигних тумора у одраслој популацији. Иако су подаци о педијатријским туморима ограничени, поједине студије су указале на могућу улогу B7-H3 као прогностичког биомаркера и код неуробластома. Ипак, оваква истраживања до сада нису спроведена у нашој средини. Предложено истраживање могло би додатно расветлити повезаност експресије B7-H3 са клиничком прогнозом код пацијената са неуробластомом и нодуларним подтипом ганглионеуробластома, као и допринети процени његовог потенцијала за стандардизацију као прогностичког биомаркера. Ови налази могли би имати клинички значај кроз унапређење стратификације ризика и индивидуализацију терапијског приступа, омогућавајући интензивније лечење пацијената са високоризичним туморима, уз истовремено избегавање непотребно агресивне терапије и њених нежељених ефеката код болесника са нижим ризиком.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Nong J, Su C, Li C, Wang C, Li W, Li Y, et al. Global, regional, and national epidemiology of childhood neuroblastoma (1990-2021): a statistical analysis of incidence, mortality, and DALYs. *EClinicalMedicine*. 2025;79:102964.
2. Zhang H, Zhang J, Li C, Xu H, Dong R, Chen CC, et al. Survival Association and Cell Cycle Effects of B7H3 in Neuroblastoma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020;63(6):707-16.
3. Wienke J, Dierselhuis MP, Tytgat GAM, Kunkele A, Nierkens S, Molenaar JJ. The immune landscape of neuroblastoma: Challenges and opportunities for novel therapeutic strategies in pediatric oncology. *Eur J Cancer*. 2021;144:123-50.
4. Rasic P, Jeremic M, Jeremic R, Dusanovic Pjevic M, Rasic M, Djuricic SM, et al. Targeting B7-H3-A Novel Strategy for the Design of Anticancer Agents for Extracranial Pediatric Solid Tumors Treatment. *Molecules*. 2023;28(8):3356.
5. Perovic D, Dusanovic Pjevic M, Perovic V, Grk M, Rasic M, Milickovic M, et al. B7 homolog 3 in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2024;30(31):3654-67.
6. Pathania AS, Chava H, Chaturvedi NK, Chava S, Byrareddy SN, Coulter DW, et al. The miR-29 family facilitates the activation of NK-cell immune responses by targeting the B7-H3 immune checkpoint in neuroblastoma. *Cell Death Dis*. 2024;15(6):428.
7. Rasic P, Jovanovic-Tucovic M, Jeremic M, Djuricic SM, Vasiljevic ZV, Milickovic M, et al. B7 homologue 3 as a prognostic biomarker and potential therapeutic target in gastrointestinal tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(8):799-821.

8. Zeng L, Xu H, Li SH, Xu SY, Chen K, Qin LJ, et al. Cross-cohort analysis identified an immune checkpoint-based signature to predict the clinical outcomes of neuroblastoma. J Immunother Cancer. 2023;11(5):e005980.
9. Zhang X, Fang C, Zhang G, Jiang F, Wang L, Hou J. Prognostic value of B7-H3 expression in patients with solid tumors: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(54):93156-67.
10. Kennedy PT, Zannoupa D, Son MH, Dahal LN, Woolley JF. Neuroblastoma: an ongoing cold front for cancer immunotherapy. J Immunother Cancer. 2023;11(11):e007798.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације „Повезаност експресије B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома са заступљеношћу инфилтришућих имунских ћелија у ткивним узорцима и клиничком прогнозом” кандидата др Петра Рашића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на разумевање антитуморског имунског одговора код малигних неуробластних тумора и проналажење нових прогностичких биомаркера. Испитивање повезаности експресије B7-H3 у ћелијама неуробластома и нодуларног подтипа ганглионеуробластома са инфилтрацијом имунских ћелија може допринети бољем сагледавању потенцијалне улоге B7-H3 у модулацији туморског микроокружења код ових малигнитета. Истовремено, потврђивање његове прогностичке вредности могло би унапредити прецизност стратификације пацијената према прогностичком ризику и омогућити рационалније планирање терапије.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Петра Рашића, али и ментора 1, доц. др Маје Миличковић и ментора 2, проф. др Душка Дунђеровића, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Петру Рашићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 10. 02. 2026. године

1. Проф. др Ђорђе Савић

2. Проф. др Александар Влаховић

3. Доц. др Божидар Ковачевић