

19. 10. 2022

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Датум:	19. 10. 2022	Место:	
Општина:	05	Број:	19558

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.09.2022. године, одлуком број IV-03-651/32 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане онкогенима у малигној трансформацији и прогресији тумора дојке” кандидата Далибора В. Јовановића у следећем саставу:

- проф. др Весна Станковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;
- проф. др Милица Мијовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патологија, члан;
- доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Далибора В. Јовановића и подноси Наставно-научном већу следећи

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

**2.1. Опис докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата Далибора В. Јовановића под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане онкогенима у малигној трансформацији и

прогресији тумора дојке”, урађена под менторством Слободанке Митровић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем маркера онкогенима индуковане сенесценције у прогресији карцинома дојке.

У уводном делу аутор је јасно и прецизно описао основне карактеристике карцинома дојке, поделу на хистолошке и молекуларне подтипове. Аутор је такође детаљно описао ћелијску сенесценцију, различите облике ћелијске сенесценције, механизме који омогућавају настанак исте. Посебан значај у уводном делу има поглавље намењено маркерима који служе за детекцију сенесценције, са посебним освртом на њихову улогу у прогресији карцинома дојке.

У делу хипотезе и циљеви истраживања јасно су описани хипотеза и главни циљеви истраживања који имају за задатак да утврде везу маркера ћелијске сенесценције и неинвазивних и инвазивних промена у дојци. Главни циљеви истраживања су били:

1. Испитивање присуства сенесценције у бенигним и малигним променама у дојци семиквантитативном имунохистохемијском анализом експресије *SA- $\beta$ -GAL*.
2. Анализа експресије маркера *OIS (p16, pRb, p53 и p21)* у бенигним и малигним променама у дојци, уз одређивање њихових међусобних односа.
3. Анализа утицаја експресије маркера *OIS* на индекс пролиферације у бенигним и малигним променама семиквантитативном имунохистохемијском анализом експресије пролиферативног индекса *Ki67*.
4. Испитивање експресије маркера *OIS* у различитим молекуларним подтиповима инвазивног карцинома дојке (луминални А и Б тип, *HER-2* позитивни и троструко негативни) уз одређивање могуће повезаности са имунофенотипским карактеристикама тумора, тј. експресијом рецептора за естрогене (*ER*), прогестерон (*PR*) и *HER-2*.
5. Испитивање повезаности експресије маркера *OIS* са макроскопским и хистопатолошким карактеристикама карцинома дојке (величина тумора, надални статус, хистолошки тип и градус, степен некрозе, дезмоплазије).

Основне хипотезе студије су:

1. Експресија маркера *OIS (p16, pRB, p53 и p21)* је значајно већа у карциному дојке него у бенигним променама.

2. Имунофенотип молекулских подтипова карцинома дојке је у корелацији са експресијом маркера *OIS* (*p16*, *pRb*, *p53* и *p21*).
3. Пролиферативни индекс *Ki67* је у корелацији са експресијом маркера *OIS*.
4. Експресија маркера *OIS* (*p16*, *pRb*, *p53* и *p21*) је у корелацији са стадијумом болести и хистоморфолошким карактеристикама карцинома дојке.

**Материјал и методе** истраживања слажу се са онима које су наведене у пријави докторске тезе. Кандидат је прецизно описао начин прикупљања ткивног материјала као и начин његове обраде. Такође даје детаљан опис поступка читавања резултата. Истраживање је укључило 147 пацијенткиња оболелих од карцинома дојке у експерименталној групи и 60 у контролној, са дијагнозом бенигне промене. Анализиран је ткивни материјал добијен након хируршког уклањања туморских промена и укалупљен у парафинске блокове. Као методе коришћене су стандардно Хематоксилин/Еозин (*H&E*) бојење препарата, за макромикроморфолошку анализу тумора и имунохистохемијски метод за анализу експресије маркера *OIS*.

У рутинској обради препарата, узорци ткива су фиксирани у 10% неутралном, пуферисаном раствору формалина, на собној температури, у току 24 часа. Након моделирања, ткивни узорци су стављени у одговарајуће касете које су монтиране у ткивни процесор (*Leica TP 1020, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*). Затим су узорци у ткивном процесору дехидратисани потапањем кроз серију алкохола растуће концентрације, просветљавани у ксилолу и прожимани парафинским воском на следећи начин: два пута у 86%-тном етанолу у трајању од по 90 минута; два пута у 96%-тном етанолу у трајању од по 90 минута; три пута у апсолутном алкохолу у трајању од по 90 минута; три пута у ксилолу у трајању од по 90 минута и потопљени три пута у парафински восак чија је температура од 58-60°C у трајању од по 90 минута. Након тога, ткивни узорци су разливани и калупљени у парафинске блокове. Попречни серијски пресеци дебљине 5  $\mu\text{m}$  сечени су на ротационом микротому (*Leica RM 2135, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*), пласирани у водено купатило (*Leica HI 1210, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*) на температури од 40°C до 45°C и на крају монтирани на плочице.

Након сушења у трајању од 30 минута уследило је бојење ткивних пресека, методом хематоксилин-еозин. Плочице са ткивним пресецима су загрејане у термостату на температури од 58°C у трајању од 60 минута. Рехидратација је постигнута потапањем

тквивних пресека исечака у серију алкохола опадајућих концентрација и то следећим редом: 10 минута у апсолутном алкохолу, 10 минута у 96%-тном алкохолу, затим 1 минут у 86%-тном алкохолу, након чега су исечци испирани 5 минута у дестилованој води. Након испирања плочице са тквивним исечцима потопљене су 4 минута у *Mayer*-ов хематоксилин (*Hematoksilin M, HEMM-OT-1L, BioGnost S, Zagreb, Croatia*). Након тога су тквивни исечци испирани 1 минут у текућој води и бојени алкохолним еозионом у трајању од 3 минута (*Eozin Y 1% vodeni, EOY-10-OT-1L, BioGnost, Zagreb, Croatia*). Потом је уследила дехидратација исечака потапањем у серију растућих концентрација алкохола: најпре 1 минут у 86%-тном алкохолу, затим 10 минута у 96%-тном алкохолу и на крају 10 минута у апсолутном алкохолу. Затим је уследио поступак просветљавања када су исечци потопљени 10 минута у мешавину ксилола и алкохола у односу 1:1, а затим два пута по 10 минута само у ксилолу. На овако обојене тквивне пресеке на крају смо наносили Канада балзам (*Canada balsam, Centrohem, Београд, Србија*) и прекрили их покровним стаклима. Овако припремљени тквивни исечци су анализирани светлосним микроскопом (x100, x200, x400).

Имунохистохемијски метод бојења тквивних исечака калупљених у парафину је спроведен тако што је ткиво 24 часа фиксирано у 10%-тном неутралном, пуферизованом формалину и калупљено у парафину. Резови дебљине 4-5  $\mu\text{m}$ , су монтирани на високо адхерентне плочице *SuperFrost®* и сушени 60 минута на температури од 56°C. Депарафинизација и рехидратација је обављена монтирањем тквивних пресека на плочице и провлачњем истих кроз серију алкохола опадајућих концентрација. Фиксација ткива у формалину, као и калупљење тквивних узорака у парафину изазивају конфигурацијске промене протеина и формирање интермолекулских веза које маскирају антигене и смањују ефекат имунохистохемијског бојења. Поступком ослобађања, обнавља се примарна конфигурација антигена уклањањем нежељених интермолекулских веза. Демаскирање антигена је извршено у микроталасној пећници (*Samsung MG23F301TAS, Seoul, South Korea*), у трајању од 20 минута, према препорукама произвођача примарних антитела, у 0,1 М цитратном пуферу (pH 6,0) или комерцијалним пуферским системима [*10mM EDTA Buffer for Heat-Induced Epitope Retrieval (pH 8), AP-9004-125, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA* или *Target Retrieval Solution, High pH (50x Tris/EDTA buffer, pH 9), K8014, Dako, Gloustrup, Danmark*] на температури од 96°C. Након тога плочице са тквивним

пресецима су испирани дестилованом водом у трајању од 5 минута. Како би елиминисали неспецифично бојење и блокирали ефекат ендogene пероксидазе плочице су постављене у кивете са 3% раствором водоник-пероксида ( $H_2O_2$ ), у трајању од 10 минута. Након испирања дестилованом водом, плочице су пласиране у кивете са фосфатним пуфером (енгл. *Phosphate-Buffered Saline, PBS*). По сушењу плочица и „овичавању“ ткивних пресека посебном оловком за ту намену, плочице су постављене на носач у влажној комори. Ткивни пресеци су на собној температури инкубирани са 100-200  $\mu$ l примарног антитела, у трајању од 20-60 минута, према препорукама произвођача за свако антитело. Примењена су следећа антитела, спремна за употребу или у одговарајућем разблажењу: *p16<sup>INK4a</sup> antibody (CINtec Histology Kit, ROCHE, Germany)*, *mAb Retinoblastoma gene protein (13A10, 1:25, NCL-L-RB-358, Novocastra<sup>TM</sup>, UK)*, *mAb p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (SX118, 1:50, M7202, DAKO, Denmark)*, *mAb GLB1 (OTIIC9, 1:150, MA5-26152, INVITROGEN, USA)*, *mAb p53 protein (DO-7, ready to use, IR616, DAKO, Denmark)*, *mAb ER (1D5, ready to use, IR657, DAKO, Denmark)*, *mAb PR (PgR636, ready to use, IR068, DAKO, Denmark)*, *pAb HER2 (1:1200, AO485, DAKO, Denmark)*, *Ki67 (1:200, MIB-1, IR626, DAKO, Denmark)*. Као растварач примарних антитела коришћен је 0,1 M PBS (pH 7,6) или комерцијални растварач (*Antibody diluent, TA-125-ADQ, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA*). Током бојења, анализирани су раније тестирани негативни и позитивни узорци ткива на примењена антитела. Након инкубације, плочице су, кроз три кивете, испирани у PBS-у, а затим је накапано секундарно антитело, дефинисано препорукама произвођача за свако примарно антитело (*UltraVision LP Large Volume Detection System: HRP Polymer (Ready-To-Use), TL-125-HL, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA* или *EnVision FLEX, High pH, k8000, Dako, Gloustrup, Denmark*). Инкубација секундарним антителом у трајању од 30-60 минута је обављена на собној температури, према протоколу произвођача. Визуализација имунохистохемијске реакције је постигнута накапавањем хромогенског супстрата за детекцију пероксидазе из рена (енгл. *Horse-radish peroxidase, HRP*). Као хромаген накапан је *DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)*, а затим су ткивни пресеци инкубирани 5-10 минута. После испирања уследило је бојење са Mayer-овим хематоксилином. Ткивни пресеци су потом, као што је раније описано, дехидратисани у растућим концентрацијама алкохола, просветљени у ксилолу и прекривени покровним стаклом применом *Canada balsam*-а. Као негативне контроле имунохистохемијске реакције

су коришћени ткивни узорци код којих је изостављена инкубација примарним антителима, а као позитивне контроле су коришћени инвазивни тумори дојке са познатом експресијом анализираних маркера.

Анализа експресије рецептора за естрогене (*ER*) и прогестерон (*PR*) је урађена применом *Allred skora* (372) као збир процента позитивних једара туморских ћелија и интензитета *IHC* бојења. Вредност *Allred score* се креће у опсегу од 0 до 8.

Експресија *HER2* је анализирана на основу стандардних препорука(373). У зависности од континуираности и интензитета мембранског бојења, све инвазивне карциноме дојке класификовали смо на *HER2* негативне (0 и 1+) и *HER2* позитивне (3+). Еквивокал *HER2* (2+) је ретестиран техником *SISH* (енгл. *silver in situ hybridization*) након чега су пацијенткиње сврставане у *HER2* позитивне или негативне инвазивне туморе.

*IHC* експресија *Ki67* је дефинисана као проценат позитивних туморских ћелија на 100 избројаних у зони највеће пролиферације тумора. Према раније дефинисаној граничној вредности *Ki67* експресије у нашој лабораторији, инвазивни карциноми су сврстани у 3 групе: ниска (*Ki67* <15%), умерена (*Ki67*: 15-30%) и висока пролиферативна активност (*Ki67* >30%)(371, 374, 375).

Експресија *p16* је одређивана читавањем процентуалне једарне и/или цитоплазматске експресије у епителним ћелијама *IBC* и *NIL*, али и у стромалним фибробластима. Анализирањем експресије дефинисали смо *cut off* за *p16*. На основу добијеног резултата све инвазивне туморе смо поделили на *p16* позитивне (>17,5%) и *p16* негативне (≤17,5%). Истовремено, експресија *p16* је читавана у фибробластима строме и класификована на: негативну (<10%), ниску (10% - 24%), умерену (25% - 50%), високу (>50% позитивних ћелија)(376). Присуство интра и перитуморског мононуклеарног инфилтрата дефинисано је као: одсутан (0%), низак (<30%), умерен (30% - 60%), висок (>60%)(377).

Експресија *p53* је одређивана читавањем процентуалне једарне експресије у епителним ћелијама *IBC* и *NIL*. Анализирањем експресије дефинисали смо *cut off* за *p53*. На основу добијеног резултата све инвазивне туморе смо поделили на *p53* позитивне (>4%) и *p53* негативне (≤4%).

Експресија *p21* је одређивана читавањем процентуалне једарне експресије у епителним ћелијама *IBC* и *NIL*. Анализирањем експресије дефинисали смо *cut off* за *p21*.

На основу добијеног резултата све инвазивне туморе смо поделили на *p21* позитивне ( $>7,5\%$ ) и *p21* негативне ( $\leq 7,5\%$ ).

Експресија *pRb* је одређивана читавањем процентуалне једарне експресије у епителним ћелијама *IBC* и *NIL*. Анализирањем експресије дефинисали смо *cut off* за *pRb*. На основу добијеног резултата све инвазивне туморе смо поделили на *pRb* позитивне ( $>7,5\%$ ) и *pRb* негативне ( $\leq 7,5\%$ ).

Експресија *SA- $\beta$ -GAL* одређена је применом *GLB1* антитела и читавањем процентуалне цитоплазматске експресије у епителним ћелијама *IBC* и *NIL*. Анализирањем експресије дефинисали смо *cut off* за *GLB1*. На основу добијеног резултата све инвазивне туморе смо поделили на *GLB1* позитивне ( $>27,5\%$ ) и *GLB1* негативне ( $\leq 27,5\%$ ). Истовремено, експресија *GLB1* је читавана у фибробластима строме и класификована на позитивне ( $\geq 1\%$ ) и негативне (без бојења).

**Резултати истраживања** су детаљно и јасно приказани помоћу 8 табела и 46 фигура. Експресија маркера сенесценције се разликује између различитих промена у дојци, односно њихова експресија је значајно већа у инвазивном карциному дојке него у неинвазивним лезијама, што упућује на њихов значај у прогресији од неинвазивних ка инвазивним променама у дојци. Утврђена је и разлика у експресији ових маркера у односу на молекуларне подтипове инвазивног карцинома дојке, при чему је њихова експресија повезана са молекуларним подтипovima као што су троструко негативни карцином дојке и *HER2* позитивни подтип који имају лошију прогнозу у односу на исход болести. То такође наводи на закључак да ови маркери и њихова висока експресија указују на лошији исход болести пацијенткиња са инвазивним карциномом дојке. Већина маркера сенесценције је у негативној корелацији са рецепторима за *ER* и *PR*, што додатно поткрепљује чињеницу да су ови маркери повезани са лошијим исходом болести, као и њихова позитивна корелација са високим *Ki67* пролиферативним индексом. Веома значајно запажање у овој дисертацији је присуство експресије маркера сенесценције у туморској строми, тј. у стромалним фибробластима што је повезано са туморском прогресијом. Такође, један од најзначајнијих маркера који указују на сенесценцију, протеин *p16*, показује различиту субцелуларну локализацију код бенигних и малигних промена у дојци, односно висока цитоплазматска експресија овог маркера је уочена код инвазивног карцинома дојке, док је у неинвазивним

променама уочена претежно нуклеарна локализација, указујући нам на различиту улогу *p16* у односу на његову субцелуларну локализацију.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу улоге онкогенима индуковане сенесценције у неинвазивним и инвазивним лезијама дојке.

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

Значај ове студије је у утврђивању повезаности између експресије маркера сенесценције и имунофенотипско-морфолошких карактеристика промена у дојци у циљу могућег предвиђања утицаја поменутих маркера на малигну трансформацију, агресивност и прогнозу болести. Недвосмислено је показано да молекули и сигнални путеви маркера сенесценције индуковане онкогенима утичу комплексним механизмима на понашање како бенигну, тако и малигну трансформисаних ћелија. Резултатима овог истраживања може се постићи бољи и свеобухватнији увид у биолошко понашање и малигни потенцијал различитих патолошких промена у дојци, а све у циљу боље контроле болести и ефикасније терапије.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*”, „*Medline*”, „*KOBSON*”, „*SCIndeks*”, помоћу следећих кључних речи: „*breast cancer*”; „*cellular senescence*”; „*cyclin-dependent kinase inhibitor p16*”; „*tumor suppressor protein p53*”; „*cyclin-dependent kinase inhibitor p21*”; „*retinoblastoma protein*” није пронађена студија која се бавила истовременим испитивањем биолошке активности свих наведених маркера онкогенима индуковане сенесценције у неинвазивним и инвазивним лезијама у дојци.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Далибора В. Јовановића под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане



онкогенима у малигној трансформацији и прогресији тумора дојке” представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **А. Лични подаци**

Далибор Јовановић је рођен 30.11.1984. године у Крагујевцу. Основну школу “Доситеј Обрадовић” и Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ је завршио у Крагујевцу. Интегрисане академске студије медицине је уписао 2003., на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а завршио 2009. године са просечном оценом 9.21. Током студирања био је Стипендиста Фонда за младе таленте Министарства Омладине и Спорта – стипендија за хиљаду најбољих студената у Србији. Докторске академске студије – смер Онкологија, уписао је 2010. године, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Након положених свих програмом предвиђених испита, укључујући и усмени докторски испит, пријавио је своју докторску дисертацију која је прихваћена 08.09.2017. год.

Др Далибор Јовановић је запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу од 2011. године, сада у звању истраживач сарадник за ужу научну област Патолошка анатомија. Такође је ангажован као коистраживач на јуниор пројекту Факултета медицинских наука у Крагујевцу, под називом: „Утицај сигналног пута *IL-33/ST2* на неоангиогенезу у карциному дојке”(ЈП 04-13), као и коистраживач на макро пројекту Факултета медицинских наука у Крагујевцу, под називом „Испитивање цитотоксичног дејства биоактивних супстанци и имуномодулација тумора“(МП 02-14).

Стручни испит пред комисијом Министарства здравља Републике Србије, положио је 28.09.2010. године. 2012. године, на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, уписао специјалистичке студије из области Патологија, а 2017. завршио са оценом одличан и стручним називом специјалиста патологије

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

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Jovanovic D**, Mitrovic S, Milosavljevic M, Ilic M, Stankovic V, Vuletic M, Dimitrijevic Stojanovic M, Milosev D, Azanjac G, Nedeljkovic V, Radovanovic D. Breast Cancer and p16: Role in Proliferation, Malignant Transformation and Progression. Healthcare. 2021; 9(9): 1240. **M22**
2. Zivkovic Zaric R, Zaric M, Canovic P, Jankovic S, Stojadinovic M, Zornic N, Nestic J, Spasic M, **Jovanovic D**, Jug M, Jakovljevic S, Pejicic A. Validation of the fear of COVID-19 scale in a central Balkan country - Serbia. Frontiers in Public Health. 2022. doi: 10.3389/fpubh.2022.972668. **M21**
3. Ilic MB, Mitrovic SL, Vuletic MS, Radivojcevic UM, Janjic VS, Stanković VD, Vojinovic RH, Stojadinovic DS, Radmanovic BR, Jovanovic DV. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. Healthcare (Basel). 2019 Sep 12;7(3):107. **M22**

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

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања су у сагласности са онима које су одобрени у пријави тезе.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 8 табела и 46 фигура.

У поглављу „Литература“ цитирано је 574 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане онкогенима у малигној трансформацији и прогресији тумора дојке“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Експресијом маркера *GLB1* доказали смо присутност сенесценције у испитиваним узорцима.
2. Експресија маркера *OIS (p16, pRb, p53, p21, GLB1)* је већа у *IBC* у односу на *NIL*.
3. Експресија маркера *OIS (p16, pRb, p53, p21, GLB1)* је у позитивној корелацији са различитим променама у дојци (*IBC, ISC, AH, NE*)
4. Експресија маркера *OIS (p16, pRb, p53, p21, GLB1)* је већа у туморима са високим индексом пролиферације *Ki67*.
5. Експресија маркера *OIS (p16, pRb, p21, GLB1)* у односу на молекуларне подтипове *IBC* је највећа у *HER2* позитивним туморима, док је експресија *p53* била највећа у *TNBC*.
6. Експресија маркера *OIS (p16, pRb, p53, p21, GLB1)* је већа у туморима који су показивали прекомерну експресију *HER2*.
7. Експресија маркера *OIS (p16, p53, p21)* је у негативној корелацији са експресијом *ER* и *PR*.
8. Експресија маркера *OIS (p16 и GLB1)* је присутна у фибробластима туморске строме.
9. Експресија маркера *OIS p16* је повезана са израженим стромалним мононуклерним инфилтратом, позитивним фибробластима строме и присутном некрозом.
10. Експресија маркера *OIS p53* је повезана са *T2* и *N1* статусом болести, присутном лимфном инвазијом и некрозом.
11. Експресија маркера *OIS p21* је повезана са нуклеарним градусом 3 и *T4* статусом тумора.
12. Експресија маркера *OIS pRb* је повезана са васкуларном инвазијом и *T4* статусом тумора.
13. Значајна корелација је утврђена између експресије *p16* и *p53, p21* и *pRb, p21* и *GLB1*, као и између *pRb* и *GLB1* у *IBC*.

Резултати ове *Докторске дисертације* су верификовани објављивањем резултата испитивања у научном раду у часопису са *SCI* листе и саопштењима на домаћим и међународним конференцијама.

## 2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Експериментални подаци приказани у овој студији указују на нов механизам којим је *OIS* укључен у туморогенезу, дајући рационално објашњење за потенцијалну примену маркера *OIS* (*p16*, *pRb*, *p53*, *p21*, *GLB1*) у процени прогнозе болести како код неинвазивних лезија, тако и код инвазивног карцинома дојке. Наиме, висока експресија ових маркера учествује у трансформацији и прогресији неинвазивних и инвазивних промена у дојци. Онкогена нестабилност, која се одвија током *OIS*-а, обликује туморско ткиво, пре свега туморско микроокружење, утиче на динамичку интеракцију између сенесцентних ћелија и микроокружења, фаворизујући појаву субпопулације малигних ћелија које „беже“ из сенесценције, а које носе више штетних карактеристика. Изгледа да под одређеним околностима *OIS* трансформише туморске ћелије у правцу агресивнијих карактеристика.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

1. **Jovanovic D, Mitrovic S, Milosavljevic M, Ilic M, Stankovic V, Vuletic M, Dimitrijevic Stojanovic M, Milosev D, Azanjac G, Nedeljkovic V, Radovanovic D. Breast Cancer and p16: Role in Proliferation, Malignant Transformation and Progression. Healthcare. 2021; 9(9): 1240. M22 IF=3.160**

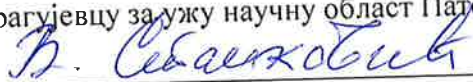
## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Далибора В. Јовановића под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане онкогенима у малигној трансформацији и прогресији тумора дојке”, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Далибора В. Јовановића, урађена под менторством Проф. др Слободанке Митровић, има оригинални научни и практични значај у потрази за маркерима који ће олакшати прогнозу карцинома дојке.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Улога ћелијске сенесценције индуковане онкогенима у малигној трансформацији и прогресији тумора дојке”, кандидата Далибора В. Јовановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

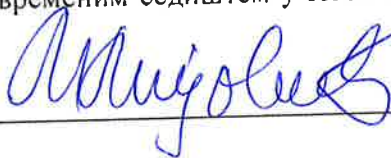
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Весна Станковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;



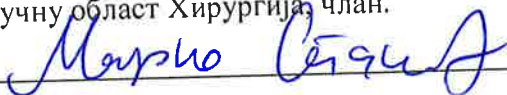
---

проф. др Милица Мијовић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патологија, члан;



---

доц. др Марко Спасић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.



---

У Крагујевцу, 27.09.2022. године