

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КОСОВСКА МИТРОВИЦА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај комисије за оцену подобности теме и кандидата др Ђорђа Михаиловића за израду докторске дисертације.

На основу одлуке Наставно-научног већа Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, бр.05-2338 од 30.10.2024. године, декан факултета је донео одлуку о формирању комисије за оцену подобности теме и кандидата за израду докторске дисертације на тему: „Експресија подопланина, β катенина, миР-21 миР-532 код потенцијално малигних и малигних лезија усне дупље“

1. Проф. др Драган Марјановић, ред. проф-председник
2. Проф. др Ана Пуцар, ред. проф- члан-ментор(Стоматолошки факултет у Београду)
3. Виши научни сарадник др Јелена Чаркић,-члан-ментор (Стоматолошки факултет у Београду)
4. Проф. др Данијела Сталетовић, ван. проф.-члан
5. Доц. др Зоран Арсић, доц.-члан

Након прегледаног материјала достављеног од стране кандидата, комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Оцена подобности кандидата

Др. Ђорђе Михаиловић рођен је у Приштини 4.12.1992. године. Основну и средњу школу завршио је у Београду. Медицински факултет Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици уписао је 2011. Године и дипломирао 2018. Године са просеком 9.71. Након завршетка основних студија награђен од стране Српског лекарског друштва као студент генерације.

2018. године завршуи приправнички стаж на на Војномедицинској академији.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Косовској Митровици уписао је 2018. године и положио све испите предвиђене планом и програмом са просечном оценом 9,20 .

Специјалистички испит из Пародонтологије са оралном медицином положио је са одличном оценом 2022. Године на Клиници за пародонтологију и оралну медицину у Косовској Митровици.

Тренутно је ангажован на Медицинском факултету у Косовској Митровици као асистент на предметима пародонтологија и орална медицина.

Публикације:

1. Dragan Marjanović, Meliha Šehalić, Saša Tabaković, Zoran Arsić, Đorđe Mihailović, Nadica Đorđević. Korelacioni odnos kliničkog stadijuma parodontopatije sa lošim navikama. 2. međunarodni kongres doktora stomatologije. Oktobar, 11-12.2019. Foča, Bosna i Hercegovina
2. Dragan Marjanović, Meliha Šehalić, Danijela Staletović, Nadica Đorđević, Zoran Arsić, Đorđe Mihailović. Kvantitativna analiza plazmocita u gingivi obolelih od parodontopatije. Prvi kongres lekara Kosova i Metohije, nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem 29.11.-1.12.2019. Kosovska Mitrovica
3. Meliha Šehalić, Dragan Marjanović, Nadica Đorđević, Zoran Arsić, Danijela Staletović, Đorđe Mihailović, Nenad Popović. Hematološke karakteristike akutne faze i faze rekonvalescencije herpetičnog stomatitisa. Prvi kongres lekara Kosova i Metohije, nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem 29.11.-1.12.2019. Kosovska Mitrovica
4. Đorđe Mihailović, Uroš Tomić, Drago Jelovac, Sanja Matić, Nada Tomanović, Ana Pucar. Procena pouzdanosti eksfolijativne citologije u dijagnostici lezija oralne sluzokože. 5 međunarodni kongres doktora stomatologije, 7-8 oktobar 2022. godina, Foča, RS, BiH.
5. Presence of microorganisms in the oral mucosal lesions. Uroš Tomić DDM¹, Đorđe Mihailović DDM², Drago Jelovac MD DDM MSc PhD¹, Nada Nikolić PhD¹, Ana Pucar DDS MSc PhD¹. 21. kongres stomatologa Srbije, Beograd, 20-23. oktobar 2022. godina.
6. Abundance of prevotella melaninogenica and streptococcus mitis in oral mucosal lesions. Uros Tomic, Jelena Čarkić, Nadja Nikolic, Djordje Mihailovic, Sanja Matic Petrovic, Ana Pucar. 26th Congress of the BaSS 11-14 May 2023, Skopje, Republic of North Macedonia.
7. Dragan Marjanović, Saša Z Tabaković, Danijela Staletović, Zoran Arsić, Đorđe Mihailović, Aleksandar Šubarić. Kvantitativna analiza Langerhansovih ćelija u zdravoj i inflamiranoj gingivi. Međunarodni kongres doktora stomatologije. Foča, 29-30.09.2023 godina.
8. Follow-up dental examination a day after apicoectomy using the store-and-forward method. Miladinović Milan, Živković Dušan, Živković Milan, Lazić Zoren, Karanović Andrijana, Mihailović Đorđe, Šehalić Meliha, Duka Miloš. Vojnosanitetski pregled, 2021 78(2):154-159

9. Tomić Uroš, Sanja Petrović, Ivan Soldatović, Đorđe Mihailović, Čedomir Kuzmanović, Drago Jelovac, Nada Tomanović, and Ana Pucar. Comparison of transepithelial cytology and histopathology in the diagnosis of potentially malignant and malignant lesions of the oral mucosa, *Balkan journal of Dental Medicine*, 26(2), pp. 113-117. doi: 10.5937/bjdm20220531-001
10. Effectiveness of submucosal, oral and intramuscular routes of dexamethasone administration in trismus, swelling and pain reduction after the third lower molar surgery. Djordjević Filip, Bubalo Marija, Perić Dejan, Mihailović Đorđe, Bukumirić Zoran, Dubovina Dejan. *Vojnosanitetski pregled*, 2022 OnLine-First(00):62-62
11. Tomic U, Nikolic N, Carkic J, Mihailovic D, Jelovac D, Milasin J, Pucar A. Streptococcus mitis and Prevotella melaninogenica Influence Gene Expression Changes in Oral Mucosal Lesions in Periodontitis Patients. *Pathogens*. 2023 Sep 26;12(10):1194. doi: 10.3390/pathogens12101194.

2. Оцена подобности теме

2.1. Оцена формулисања наслова теме

Кандидат је предложио наслов теме: „Експресија подопланина, β катенина, миР-21 и миР-532 код потенцијално малигних и малигних лезија усне дупље“. Наслов теме је потпун, прецизан, јасан, усклађен са постављеним циљевима и хипотезом и јасно указује на проблем који ће се у раду обрађивати. Тема је актуелна и значајна. Комисија сматра да је наслов теме добро одабран, и да се истраживач може посветити целокупном истраживању, да ће материјал бити обрађен са различитих аспеката, као и да се у тој области могу добити стручни и научни подаци од ширег интереса. Оригинални научни допринос истраживања састоји се у томе да, према нашим сазнањима, не постоји слично истраживање, какво ће бити одређено у овом пројекту.

2.2. Оцена постављених циљева истраживања

Кандидат је таксативно и веома прецизно навео све циљеве истраживања. Циљ ове студије је одредити ниво генске и имунохистохемијске експресије подопланина и β катенина, генске експресије микро РНК-21 (миР-21) и микро РНК-532 (миР-532) код пацијената оболелих од пародонтитиса са дијагностикованим бенигним туморима усне дупље, оралним потенцијално малигним лезијама и оралним сквамозелуларним карциномом. У складу са основним циљем дефинисани су и конкретни експериментални задаци:

1. Одредити ниво генске и имунохистохемијске експресије подопланина и β катенина у узорцима ткива код пацијената оболелих од пародонтитиса са бенигним туморима усне дупље, оралним потенцијално малигним лезијама и оралним сквамозелуларним карциномом.
2. Одредити ниво генске експресије миР-21 и миР-532 код различитих типова лезија усне дупље.

3. Упоредити нивое експресије подопланина, миР-21 и миР-532 код различитих типова лезија усне дупље.

4. Испитати потенцијалну позитивну или негативну корелацију експресије миР-21 и миР-532 са експресијом подопланина и β катенина код различитих типова лезија усне дупље.

2.3. Оцена подобности установе

Студија ће бити спроведена на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду (Клиника за пародонтологију и оралну медицину, Клиника за Максилофацијалну хирургију и Имплантолошко-истраживачки центар), као и на Институту за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Део лабораторијских истраживања који се односи на генску експресију подопланина и β катенина, као и експресију миР-21 и миР-532 обављаће се у лабораторији за молекуларну генетику Имплантолошко-истраживачког центра Стоматолошког факултета. Сви скупљени узорци ће након узимања бити складиштени на -70 степени, а затим ће се из њих изоловати тотална РНК применом комерцијалног реагенса (TRIzol™ Reagent - Thermo Fisher Scientific), уз праћење протокола препорученог од стране произвођача. Након утврђивања концентрације и чистоће добијених РНК молекула, приступиће се преписивању РНК у комплементарну ДНК методом реверзне транскрипције, помоћу одговарајућих комерцијално доступних китова. Овако добијена комплементарна ДНК ће се користити за одређивање нивоа експресије испитиваних гена и микро РНК методом квантитативног ПЦР-а, уз примену одговарајућих прајмера за генску експресију, као и проба и есеја за експресију микро РНК.

Део лабораторијских истраживања који се односи на имунохистохемијска бојења лезија усне дупље, радиће се на Институту за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Материјал ће бити стандардно обрађен (фиксиран у формалину, калупљен у парафину), а затим на микротому исечен на дебљину од $4\mu\text{m}$. Препарати ће се бојити ручно, коришћењем моноклонских антитела на подопланин и β катенин, према стандардном протоколу, а затим посматрати под светлосним микроскопом. Бојење на подопланина сматраће се позитивним уколико ћелије покажу мембранску позитивност, а бојење β катенин уколико ћелије покажу нуклеарну и/или цитоплазматску позитивност.

ЗАКЉУЧАК

Након прегледа приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације „Експресија подопланина, β катенина, миР-21 миР-532 код потенцијално малигних и малигних лезија усне дупље“ значајна и актуелна и да ће дати значајан допринос у разумевању имунопатогенетских процеса који се дешавају у ткиву лезија усне

дупље. Усна дупља представља једно од најчешћих места појаве различитих туморских промена које се могу поделити на бенигне, потенцијално малигне и малигне лезије. Ове промене могу довести до значајног губитка кости и меких ткива, поремећаја нормалних функција усне дупље, чак и смртог исхода. . Када је у питању етиологија поменутих туморских промена, познато је да бројни фактори доприносе настанку и развоју ових лезија (лоша орална хигијена са активном пародонталном болешћу, малнутриција, пушење, алкохол, механичке иритације, промене оралног микробиома, имунодефицијенције и нека наследна обољења). Дуготрајна изложеност овим факторима ризика може довести до различитих молекуларно-генетичких промена (у оквиру ДНК, микро РНК, епигенетске промене, експресија гена, активности сигналних путева), које у одређеном броју случајева могу створити услове за формирање оралних тумора. Велика учесталост и сличности у клиничкој презентацији различитих лезија, скрећу пажњу на значај откривања молекуларно-генетичких маркера који би олакшали не само диференцијалну дијагнозу тумора усне дупље, већ и процену ризика за њихов даљи развој и могућу малигну алтерацију, а затим и одговарајући избор терапије. Трансмембрански рецептор подопланин сматра се једним од кључних актера у канцерогенези. Познато је да се подопланин активира у раним фазама оралне туморогенезе и повећава вероватноћу малигне алтерације оралних потенцијално малигних лезија. Његова експресија доведена је у везу са повећаном агресивношћу и инвазивношћу неких бенигних тумора усне дупље. Један од могућих механизма преко кога подопланин стимулише оралну канцерогенезу је преко β катенинског сигналног пута.

Микро РНК су мале ендogene некодирајуће РНК које учествују у контроли експресије гена. Микро РНК 21 је онкогена микро РНК за коју је показано да стимулише експресију подопланина код различитих типова тумора, али овај утицај код оралне канцерогенезе још увек није доказан. Микро РНК 532 има тумор супресорску улогу код оралног канцера, али још увек није испитивана код бенигних и потенцијално малигних оралних лезија, при чему се њено дејство можда испољава преко модулације β катенинског сигналног пута.

Предложена тема „Експресија подопланина, β катенина, miR-21 miR-532 код потенцијално малигних и малигних лезија усне дупље“ је актуелна и подобра за израду докторске дисертације.

Постављени циљеви истраживања као и радна хипотеза су дефинисани у складу са предложеном темом. Сматрамо да ће предвиђени број испитаника и узорака бити довољан да се на егзактан начин провери и потврди радна хипотеза. Предложене методе су оригиналне и савремене, и отварају бројне могућности за даљи наставак истраживања.

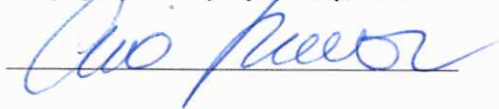
Установе у којима ће бити обављени експерименти су адекватно опремљене за спровођење планираних истраживања.

Очекујемо да ће резултати ове научне студије допринети унапређењу клиничких, дијагностичких и терапијских протокола различитих лезија усне дупље.

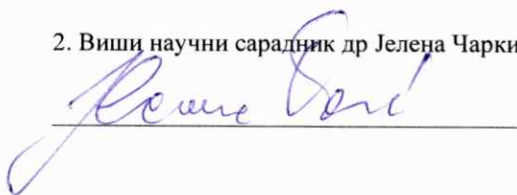
Због тога Комисија једногласно закључује да су поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици да кандидату др Ђорђу Михаиловићу дозволи израду докторске дисертације са предложеном темом.

Чланови комисије:

1. Проф. др Ана Пуцар-ментор, члан



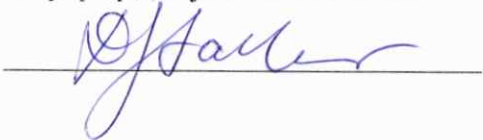
2. Виши научни сарадник др Јелена Чаркић-ментор, члан



3. Проф. др Драган Марјановић-председник



4. Проф. др Данијела Сталетовић-члан



5. Доц. др Зоран Арсић-члан

