

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
ЕТИЧКА КОМИСИЈА  
БРОЈ: 25/X-6  
ДАТУМ: 24.10.2024.

На основу члана 129. Статута Медицинског факултета Универзитета у Београду и члана 3. Правилника о раду Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, одлучујући о молби кандидата др Петра Симића за давање сагласности за израду докторске тезе под називом „Повезаност полиморфизама гена за антиоксидативне ензиме са ризиком за настанак и прогнозом епителног карцинома јајника“, Етичка комисија Медицинског факултета у Београду је, на седници одржаној 24.10.2024. године, донела следећу:

### **О Д Л У К У**

Даје се сагласност кандидату др Петру Симићу, запосленом на Гинеколошко - акушерској клиници “Народни фронт” у Београду, за израду докторске тезе под називом „Повезаност полиморфизама гена за антиоксидативне ензиме са ризиком за настанак и прогнозом епителног карцинома јајника“.

Именовани се обавезује на чување документације о испитаницима у периоду од најмање десет година од одбране докторске тезе, као и на апсолутно чување идентитета испитаника, у складу са Законом о заштити података о личности.

### **О б р а з л о ж е њ е**

Др Петар Симић је поднео молбу Етичкој комисији за давање сагласности за израду докторске тезе „Повезаност полиморфизама гена за антиоксидативне ензиме са ризиком за настанак и прогнозом епителног карцинома јајника“.

Након разматрања наведене молбе, а у складу са условима прописаним Правилником о раду Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, донета је одлука као у изреци.

Одлуку доставити:

- Кандидату
- Служби за докторске студије
- Универзитету у Београду
- Правној служби
- Архиви Етичке комисије

**ПРЕДСЕДНИЦА  
ЕТИЧКЕ КОМИСИЈЕ**

Проф. др Вера Здравковић

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

**Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

„ПОВЕЗАНОСТ ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА АНТИОКСИДАТИВНЕ ЕНЗИМЕ СА РИЗИКОМ ЗА НАСТАНАК И ПРОГНОЗОМ ЕПИТЕЛНОГ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА“

**Кандидат:** Др Петар Симић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од **11.09.2024.** године, под бројем: **19/XXIX-3/1-ПС** именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације “ПОВЕЗАНОСТ ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА АНТИОКСИДАТИВНЕ ЕНЗИМЕ СА РИЗИКОМ ЗА НАСТАНАК И ПРОГНОЗОМ ЕПИТЕЛНОГ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА” кандидата др Петра Симића, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Жељко Миковић	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Весна Ћорић	Доцент	Медицинска и клиничка биохемија	МФУБ
др Аљоша Мандић	Професор	Гинекологија и акушерство	МФ Нови Сад

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Владимир Пажин	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Марија Пљеша-Ерцеговац	Професор	Медицинска и клиничка биохемија	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 научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. Подаци о кандидату:**

Петар Симић, рођен 03.11.1993. године у Београду, уписао је Медицински факултет у Београду 2012. године. Дипломирао је 2018. године са просечном оценом током студирања 10.0. Од 2019. године запослен је на Гинеколошко акушерској Клиници „Народни фронт“ у Београду. Специјалистичке студије из области гинекологије и акушерства уписује 2019. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, а завршни специјалистички испит полаже са одличним успехом у јуну 2023. године. Докторске студије на смеру „Хумана репродукција, перинатологија и неонатологија“ уписао је 2018. године на Медицинском факултету у Београду, под менторством проф. др Владимира Пажина. Током студија показао је изразито интересовање за организацију и учествовање у раду научно-истраживачког часописа „Медицински подмладак“. Његова посвећеност сталном унапређењу огледа се у похађању више домаћих и интернационалних стручних састанака и едукација.

## **Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини**

1. **Simic P**, Coric V, Pljesa I, Savic-Radojevic A, Zecevic N, Kocic J, Simic T, Pazin V, Pljesa-Ercegovac M. The Role of Glutathione Transferase Omega-Class Variant Alleles in Individual Susceptibility to Ovarian Cancer. *Int J Mol Sc*; 2024;25(9):4986–6. doi.org/10.3390/ijms25094986
2. **Simić P**, Plješa-Ercegovac M. Association of common glutathione transferase polymorphisms with ovarian cancer risk and chemoresistance. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2024;152(5-6):318–24. doi.org/10.2298/SARH240502036S
3. **Simic P**, Pljesa I, Nejkovic L, Jerotic D, Coric V, Stulic J, Kokosar N, Popov D, Savic-Radojevic A, Pazin V, Pljesa-Ercegovac M. Glutathione Transferase P1: Potential Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1660. doi: 10.3390/medicina58111660.
4. Mažibrada I, Djukić T, Perović S, Plješa-Ercegovac M, Plavšić L, Bojanin D, Bjekić-Macut J, **Simić PD**, Simić T, Savić-Radojević A, Mastorakos G, Macut D. The association of hs-CRP and fibrinogen with anthropometric and lipid parameters in non-obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(11):1213-1220. doi: 10.1515/jpem-2017-0511.
5. **Simić P**, Plješa-Ercegovac M, Ćorić V, Pažin V. The role of oxidative stress in ovarian cancer pathogenesis. *Serbian Journal of the Medical Chamber*. 2024;5(2):183-95. doi:10.5937/smcl5-50413

## **Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:**

### **1. НАУЧНА ОБЛАСТ:**

МЕДИЦИНА (Ужа научна област: Гинекологија и акушерство)

### **2. ПРЕДМЕТ РАДА:**

Предмет рада ће бити анализа дистрибуције генотипова антиоксидативних ензима код пацијенткиња оболелих од карцинома јајника и припадница одговарајуће контролне групе, као и испитивање могућих утицаја различитих варијанти гена за антиоксидативне ензиме на подложност за настанак карцинома јајника и да ли се одређиване варијанти гена могу довести у везу са фенотипским карактеристикама карцинома јајника. Такође, анализираће се прогностички значај генских полиморфизама код пацијенткиња са карциномом јајника.

### **3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:**

1. Одредити дистрибуције генотипова гена за антиоксидативне ензиме (*SOD2* rs4880, *GPX1* rs1050450, *GPX3* rs8177412, *GSTO1* rs4925, *GSTO2* rs156697, *GSTP1AB* rs1695, *GSTP1CD* rs1138272, *GSTM3* rs1332018) код пацијенткиња оболелих од карцинома јајника и припадница одговарајуће контролне групе.
2. Испитати могући утицај различитих варијанти гена за антиоксидативне ензиме (*SOD2* rs4880, *GPX1* rs1050450, *GPX3* rs8177412, *GSTO1* rs4925, *GSTO2* rs156697, *GSTP1AB* rs1695, *GSTP1CD* rs1138272, *GSTM3* rs1332018) на подложност за настанак карцинома јајника и да ли се одређивани генотипови могу довести у везу са фенотипским карактеристикама карцинома јајника.
3. Испитати да ли генски полиморфизми *SOD2* (rs4880), *GPX1* (rs1050450), *GPX3* (rs8177412), *GSTO1* (rs4925), *GSTO2* (rs156697), *GSTP1AB* (rs1695), *GSTP1CD* (rs1138272) и *GSTM3* (rs1332018) могу имати прогностички значај код пацијенткиња са карциномом јајника.

#### **4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:**

Полиморфизми гена за антиоксидативне ензиме укључујући *SOD2*, *GPX1*, *GPX3*, *GSTO1*, *GSTO2*, *GSTP1* и *GSTM3* могу значајно утицати на подложност за настанак карцинома јајника и прогнозу болести.

#### **5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:**

### Селекција испитаника

Истраживање ће бити изведено коришћењем дизајна студије случајева и контрола. Основни критеријум за укључивање испитаника у истраживање је хистопатолошки верификована дијагноза епителног карцинома јајника, док критеријуми за искључивање представљају: постојање позитивне личне анамнезе на друга онколошка гинеколошка обољења, као и друга негинеколошка онколошка обољења повезана са повећаном вероватноћом за појаву карцинома јајника. У истраживању ће се користити узорци крви око 100 болесница са хистопатолошком дијагнозом епителног карцинома јајника које су у периоду од 2021. до 2023. године биле хоспитализоване на Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“. Прикупљање крви ових пацијенткиња и контрола је урађено у складу са етичким стандардима датим у хелсиншкој декларацији (према ревидираној верзији из 1983. године) и у складу са правилима Етичког одбора Гинеколошко-акушерске Клинике „Народни Фронт“ под Етичком дозволом бр. 05006-2019-12028. Поред тога, за генетске анализе користиће се и додатни расположиви узорци пацијенткиња са карциномом јајника (око 100, под Етичком дозволом бр. 269/2-2009, Етички одбор КБЦ Земун-Београд) и здравих жена (око 250) који су део биобанке Института за медицинску и клиничку биохемију, Медицинског факултета у Београду.

Све особе од којих је узиман биолошки материјал, који ће се користити у истраживању, као и лични подаци, потписале су пристанак да су обавештене о циљевима и очекиваним исходима истраживања. Биохемијски део истраживања ће се реализовати на Институту за медицинску и клиничку биохемију Медицинског факултета у Београду, у оквиру Институционалног пројекта Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије (број 451-03-66/2024-03/200110). Код пацијенткиња са карциномом јајника и одговарајућих контрола испитиваће се полиморфизми гена за глутатион S-трансферазе П1 (*GSTP1*, A, B, C, D) и *GST* омега (*GSTO1* и *GSTO2*), *GST* ми (*GSTM3*), као и полиморфизми гена за антиоксидативне ензиме, супероксид дизмутазу *SOD2* и глутатион пероксидазе *GPX1* и *GPX3*. Клиничко праћење болесница обухвата анализу праћења примарног онколошког обољења, ради оцене прогресије болести, путем дефинисања стадијума и градуса болести, током лечења на Институту за онкологију и радиологију Србије (ИОПС, број Етичке дозволе 20-1102/ 06.05.2021). У овом процесу користиће се нивои рутинских серумских туморских маркера оваријалног карцинома као и налази радиолошких имиџинг метода. Кључни исход праћења пацијенткиња биће евидентирање укупног преживљавања. Узорци пуне крви са EDTA (етилендиаминтетрасирћетна киселина) као антикоагулансом узети су једнократно, у моменту укључивања у студију и чувани на -20 °C до изолације ДНК, на Институту за медицинску и клиничку биохемију Медицинског Факултета Универзитета у Београду. ДНК ће бити изолована из 200µl венске крви са EDTA, коришћењем комерцијалног кита QIAamp DNA mini kit (*Qiagen*, каталoшки број 51306, *Chatsworth CA, USA*). Из изоловане ДНК, одређиваће се полиморфизми појединих гена за регулаторне и каталитичке протеине укључене у регулацију редокс хомеостазе применом већег броја молекуларних техника: полиморфизми *GSTP1 AB rs1695*, *GSTP1 CD rs1138272*, *SOD2 rs4880*, *GSTO1 rs4925*, *GSTO2 rs156697*, *GSTM3 rs1332018*, *GPX3 rs8177412*, *GPX1 rs1050450* ће бити одређивани методом *PCR* умножавања у реалном времену (енгл. *Real time PCR*), употребом *Applied Biosystems TaqMan® Drug Metabolism Genotyping* есеја (*Life Technologies, Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA*), на *Mastercycler ep realplex* апарату (*Eppendorf, Hamburg, Germany*). За анализирање примарних података биће коришћене дескриптивне статистичке методе, статистичке методе за тестирање хипотезе, и методе за моделовање повезаности исхода и потенцијалних предиктора. У зависности од типа варијабли и типа дистрибуције, описивање података биће представљено као укупан број (n) и проценат, средња вредности +/- стандардна девијација или медијана (минимална-максимална вредност). Интервал поверења од 95% користиће се за процену популационих параметара. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се т-тест,  $\chi^2$  тест и анализа варијансе. Линеарна и логистичка регресија биће коришћене за модел повезаности зависних варијабли са потенцијалним предикторима. Предиктори из униваријантних анализа које су статистички значајне са нивоом значајности од 0.05 биће укључени у моделе мултиваријантне регресије.

Вредности  $p$  мање од 0.05 биће сматране показатељем статистичке значајности. Резултати ће бити представљени у виду табела и графика. Сви подаци биће обрађени у „IBM SPSS Statistics 22” софтверу („SPSS Inc. Chicago, IL, USA”).

## **6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:**

С обзиром да антиоксидативни потенцијал ћелије директно зависи од присуства различитих варијанти гена за антиоксидативне ензиме, очекивани резултат је да се присуство мање каталитички ефикасних ензима може довести у везу са већим ризиком од обољевања од карцинома јајника, а потенцијално се може довести у везу и са прогнозом код ових пацијенткиња.

## **7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:**

Научни допринос ове докторске тезе одгледа се у детаљном сагледавању значаја повезаности полиморфизама гена за антиоксидативне ензиме са ризиком за настанак и прогнозом епителног оваријалног карцинома. Наиме, велики значај ће имати резултати о генетском антиоксидативном профилу у групи испитаница, као и код припадница контролне групе, због процене потенцијалне улоге испитиваних гена пре свега као биомаркера ризика, али и њихове могуће примене као прогностичких фактора ових тумора. Уколико би се установило да одређене варијанте гена за антиоксидативне ензиме утичу на ризик за настанак карцинома јајника, то би помогло у препознавању особа које су више подложне настанку ових тумора, посебно ако су изложене и утицају већ препознатих фактора ризика. Такође, идентификација генских варијанти које се могу довести у везу са лошијом прогнозом, пре свега појавом хемиорезистенције код оболелих жена, могло би омогућити развој лекова који би утицали на појаву хемиосензитивности у ћелијама карцинома јајника. Узевши у обзир ефекат комбинованих генотипова, полиморфизми антиоксидативних ензима би могли допринети креирању потенцијалног антиоксидантног панела, односно сета гена и њихових полиморфизама укључених у одржавање редокс хомеостазе.

## **8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:**

1. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet Lond Engl*. 2019 Mar 23;393(10177):1240–53.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–386.
3. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 5;387(10022):945–56.
4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jul;69(4):280–304.
5. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015 Jun;97:55–74.
6. Caneba CA, Yang L, Baddour J, Curtis R, Win J, Hartig S, et al. Nitric oxide is a positive regulator of the Warburg effect in ovarian cancer cells. *Cell Death Dis*. 2014 Jun 26;5(6):e1302.
7. Coric VM, Simic TP, Pekmezovic TD, Basta-Jovanovic GM, Savic Radojevic AR, Radojevic-Skodric SM, et al. Combined GSTM1-Null, GSTT1-Active, GSTA1 Low-Activity and GSTP1-Variant Genotype Is Associated with Increased Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *PloS One*. 2016;11(8):e0160570.
8. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018 Jun 4;217(6):1915–28.
9. Cecerska-Heryć E, Surowska O, Heryć R, Serwin N, Napiontek-Balińska S, Dołęgowska B. Are antioxidant enzymes essential markers in the diagnosis and monitoring of cancer patients - A review. *Clin Biochem*. 2021 Jul;93:1–8.
10. Nikic P, Dragicevic D, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Coric V, Jovanovic D, et al. Association between GPX1 and SOD2 genetic polymorphisms and overall survival in patients with metastatic urothelial bladder cancer: a single-center study in Serbia. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2018;23(4):1130–5.
11. Cheng Y, Xu T, Li S, Ruan H. GPX1, a biomarker for the diagnosis and prognosis of kidney cancer, promotes the progression of kidney cancer. *Aging*. 2019 Dec 16;11(24):12165–76.
12. L'Espérance K, Grundy A, Abrahamowicz M, Arseneau J, Gilbert L, Gotlieb WH, et al. Alcohol intake and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control CCC*. 2023 Jun;34(6):533–41.
13. Leung L, Lavoué J, Siemiatycki J, Guénel P, Koushik A. Occupational environment and ovarian cancer risk. *Occup Environ Med*. 2023 Sep;80(9):489–97.
14. Liblab S, Vusuratana A, Areepium N. ERCC1, XRCC1, and GSTP1 Polymorphisms and Treatment Outcomes of Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-based Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2020 Jul 1;21(7):1925–9.
15. Pljesa I, Berisavac M, Simic T, Pekmezovic T, Coric V, Suvakov S, et al. Polymorphic expression of glutathione transferases A1, M1, P1 and T1 in epithelial ovarian cancer: a Serbian case-control study. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2017;22(1):72–9.
16. Cong LX, Zhai XH, Wu FX, Zhu DY, Wang AC. Single nucleotide polymorphisms in glutathione S-transferase P1 and M1 genes and overall survival of patients with ovarian serous cystadenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncol Lett*. 2016 Apr;11(4):2525–31.
17. Wang S, Yang J, You L, Dai M, Zhao Y. GSTM3 Function and Polymorphism in Cancer: Emerging but Promising. *Cancer Manag Res*. 2020;12:10377–88.

#### Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "ПОВЕЗАНОСТ ПОЛИМОРФИЗАМА ГЕНА ЗА АНТИОКСИДАТИВНЕ ЕНЗИМЕ СА РИЗИКОМ ЗА НАСТАНАК И ПРОГНОЗОМ ЕПИТЕЛНОГ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА" кандидата др Петра Симића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на значај поремећаја редокс хомеостазе и оксидативног стреса као једног од механизма канцерогенезе у ћелијама јајника. Такође, поред анализе утицаја генских полиморфизама, пре свега гена за антиоксидативне ензиме, као фактора ризика за настанак карцинома јајника, посебан значај се огледа у њиховој процени као прогностичких фактора код оболелих жена. Имајући у виду овакав функционални значај, панели полиморфизама антиоксидативних ензима би омогућили увођење скрининга популације жена са највећим ризиком од настанка карцинома јајника или правовремене клиничке одлуке у погледу терапије пацијенткиња са постављеном дијагнозом. Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Петра Симића, али и ментора 1, проф. др Владимира Пажина и ментора 2 Проф. др Марије Пљеше-Ерцеговац, 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 Симићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 23.10.2024. године

---

1. Проф. др Жељко Миковић

---

2. Доц. др Весна Ћорић

---

3. Проф. др Аљоша Мандић