

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, Универзитета у Београду, одржаној 11.10.2018. године, одређени смо у Комисији за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације Александра Б. Стојсављевића, дипл. биохем., мастер хемичара, пријављене под називом:

„Металомика бенигних и малигних обољења тироидне жлезде“

На основу проучене документације подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Основни подаци о кандидату

Александар (Бранко) Стојсављевић рођен је 14.11.1988. године у Панчеву. Завршио је природно-математички смер гимназије „Урош Предић“ у Панчеву. Основне академске студије, смер дипломирани биохемичар, уписао је 2007. године на Хемијском факултету, Универзитета у Београду и дипломирао 2013. године са просечном оценом 8,00 и оценом 10 на завршном раду под називом: „Одређивање селена у хуманом серуму применом методе индуктивно спрегнуте плазме са масеном спектрометријом“. Исте године уписао је мастер академске студије, смер мастер хемичар, на Хемијском факултету, Универзитета у Београду које успешно завршава 2014. године са просечном оценом 10,00 и оценом 10 на дипломском раду под називом: „Оптимизација методе индуктивно спрегнуте плазме са масеном спектрометријом за одређивање трагова и ултратрагова елемената у биолошким узорцима“. Школске 2014/2015 године, Александар Стојсављевић уписао је докторске академске студије на Хемијском факултету, Универзитета у Београду, студијски програм Хемија. Кандидат је положио све планом и програм предвиђене испите са просечном оценом 10,00.

Од 2017. године ангажован је као сарадник у настави на курсевима „Одабране области аналитичке хемије“ (349А1) и „Биоаналитичка хемија“ (341Б1). Одлуком Наставно-научног већа (број 326/4) изабран је у звање **истраживач-приправник**. Од 1. септембра 2018. године запослен је као истраживач-приправник на Иновационом центру Хемијског факултета, Универзитета у Београду.

Б) Објављени научни радови и саопштења

Александар Стојсављевић до сада има 2 научна рада у међународним часописима, један у врхунском међународном часопису (M21) и други у истакнутом међународном часопису (M22), где је кандидат и први аутор и кореспондинг аутор. Кандидат такође има једно саопштење од међународног значаја (M34) и једно саопштења од националног значаја (M64).

Списак радова и саопштења наведен је у **Прилогу** извештаја.

Ц) Образложење теме

1. Научна област: Аналитичка хемија Патолошка биохемија

2. Предмет рада

Предмет рада обухвата одређивање концентрације есенцијалних и токсичних метала и металоида у траговима у бенигним и малигним ткивима тироидне жлезде и сагледавање концентрационог профила метала (металомике) у интра- и интерваријабилитету. Уз Етичку дозволу издату за потребе целокупног научног истраживања такође је планирано да кандидат употпуни започето истраживање о садржају елемената у хипотироидитичним узорцима серума пацијената са Хашимотовим тироидитисом, на садржај метала у ткивима пацијената оболелих од ове болести и другим ендокринопатијама (мултиваријабилитет). С обзиром да би целокупна студија обухватила статистички значајан број испитаника, у анализи ће бити примењене методе хеометрије за обраду добијених података.

3. Научни циљ истраживања

Научни циљ ове докторске дисертације био би:

1. Квантификација есенцијалних и токсичних метала и металоида у биолошком материјалу добијеном од пацијената са различитим тироидним етиологијама.

2. Формирање група пацијената у складу са обољењима, и то у:

а) интраваријабилитету – поређење металомике малигног (папиларног) и здравог ткива;

б) интерваријабилитету – поређење металомике малигног (папиларног) и бенигног ткива (полинодозне струме);

ц) мултиваријабилитету – поређење металомике најдоминантнијег (тј. папиларног карцинома) са ретким карциногеним формама (медуларним, фоликуларним) и различитим ендокринопатијама.

3. Селекција најзаступљенијег метала (металоида) у зависности од тироидне етиологије и одређивање значаја односа испитиваних метала у дијагностичке сврхе.

4. Статистичка обрада података у складу са:

а) непроменљивим биолошким варијаблама (наследност, пол, године)

б) променљивим биолошким варијаблама (пушачки статус, телесна тежина итд.)

ц) биохемијским подацима (вредностима концентрација за циркулишуће тироидне хормоне, слободне и везане, тиреостимулирајући хормон, тиреоглобулин, аутоантитела на тиреопероксидазу и тиреоглобулин),

д) патофизиолошким подацима (величина тумора, инвазија тироидне капсуле и руптуре, мултицентрична дисеминација тумора, присуство ретростерналне струме, патохистолошки тип малигног тумора)

е) прогресијом болести (TNM класификација).

4. Методе испитивања

Кандидат ће за припрему биолошког материјала применити методу микроталасне дигестије, а метале и металоиде одређивати на претходно оптимизованој и адекватно валидираној методи индуктивно спрегнуте плазме са масеном спектрометријом. Садржај метала у испитиваним узорцима кандидат ће додатно одредити применом методе

индуктивно спрегнуте плазме са оптичком емисионом спектрометријом ради потврдите резултата мерења.

5. Актуелност проблематике у свету

Тироидни карциноми представљају најчесталији облик ендокриних малигнитета [1,2]. Према GLOBACON подацима, Србија заузима 24. место по учесталости тироидних карцинома [3]. Тренд пораста обољевања од тироидних карцинома бележи се у великом броју земаља широм света [4] укључујући и Србију. Највећи научни значај у истраживању тироидних карцинома придаван је квантификацији есенцијалних елемената (бабра, цинка и селена) и неким токсичним металима, а као полазни узорак најчешће је коришћен серум [5-8]. Међутим, главни недостатак цитираних и других публикација из ове области лежи у чињеници да испитивани метали у крвном серуму пружају само краткотрајне информације о њиховом садржају у организму и да, без анализе ткивног материјала тироидне жлезде, не могу бити посматрати као узрочници болести. С друге стране, тироидна болест се не може генерализовати на нпр. „тироидни карцином“, већ се мора прецизно нагласити о ком се малигном тумору ради (папиларни, фоликуларни, медуларни или анапластични), који је његов хистолошки подтип, да ли има руптуру на капсули, каква је прогресија болести итд. Такође, многе студије нису извршиле селекцију пацијената или не пружају информације о медикаментозној терапији, присуству хроничних болести, посебно о болестима јетре и бубрега које значајно могу да утичу на садржај метала у крви (серуму), дијабетесу, другим малигнитетима, нестабилној ангини пекторис, акутним или хроничним инфективним болестима, професионалном излагању металима на радном месту итд. Други проблеми се односе на одабир аналитичких техника за припрему и квантификацију метала у узорцима, као и у малом броју испитиваних узорака и неадекватној статистичкој обради података. С обзиром да садржај метала и металоида у организму зависи од њиховог садржаја у пијаћој води, намирницама и ваздуху, потребно је утврдити профил метала за српску популацију како у крви или њеним деловима (серуму), тако и у ткивима, и на основу тих (контролних) резултата направити поређење с оболелим испитаницима. На овај начин је једино могуће сагледати металомику бенигних и малигних тироидних обољења и дати јој клинички значај у пуном смислу.

Референце:

1. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis. (2012) Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23:110-119.
2. Malandrino P, Scollo C, Marturano I, Russo M, Tavarelli M, Attard M, Richiusa P, Viola MA, Dardanoni G, Vigneri R, Pellegriti G. (2013) Descriptive epidemiology of human thyroid cancer: experience from a regional registry and the „volcanic“ factor. *Frontiers in Endocrinology*, 4:1-7.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray. (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49:1374-1403.
4. Marcelo MA, Malandrino P, Almeida JFM, Martins MB, Cunha LL, Bufalo NE, Pellegriti G, Ward LS. (2014) The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. *Endocrine-Related Cancer*, 21:35-54.
5. Baltaci AK, Dundar TK, Aksoy F, Mogulkoc. (2017) Changes in the serum levels of trace elements before and after the operation in thyroid cancer patients. *Biological Trace Element Research*, 175:57-64.
6. Al-Sayer H, Mathew TC, Asfar S, Khourshed M, Al-Bader A, Behbehani A, Dashti H. (2004). Serum changes in trace elements during thyroid cancers. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 260:1-5.
7. Zaichick V, Zaichick S. (2018) Effect of age on chemical element contents in female thyroid investigated by some nuclear analytical methods. *MicroMedicine*, 6:47-61.
8. Chung HK, Nam JS, Ahn CW, Lee YS, Kim KR. (2016) Some elements in thyroid tissue are associated with more advanced stage of thyroid cancer in Korean women. *Biological Trace Element Research*, 171:54-62.

Д) Очекивани резултати

Резултати овог истраживања омогућили би боље разумевање молекулских основа који доприносе настанку тироидних карцинома, како бенигнух и малигнух, тако и неканцерогених обољења тироидне жлезде, која су све учесталија у српској популацији. Такође, заступљеност и однос између метала у тироидном ткиву могао би да послужи као добар дијагностички параметар (биомаркер) за предикцију и праћење тока (прогресије) тироидних болести.

Е) Закључак

На основу свега изложеног сматрамо да је предложена тема веома актуелна и научно заснована и да одговара савременим трендовима из области аналитичке хемије и патолошке биохемије. Резултати који би произишли из ове докторске дисертације допринели би јаснијем разумевању молекулских основа настанка тироидних карцинома, чија је етиологија непозната, а однос између метала могао би да се искористи као биомаркер за предикцију и праћење прогресије тироидних болести.

У складу са Статутом Хемијског факултета, Универзитета у Београду, сматрамо да кандидат испуњава све предвиђене услове за одобравање израде докторске дисертације.

На основу свега изложеног предлажемо Наставно-научном већу да одобри израду докторске дисертације Александра Б. Стојсављевића, дипл. биохем., мастер хемичара под називом:

„Металомика бенигну и малигну обољења тироидне жлезде“

За менторе се предлежу др Драган Манојловић, редовни професор Хемијског факултета, Универзитета у Београду и др Марија Гавровић-Јанкуловић, редовни професор Хемијског факултета, Универзитета у Београду.

Комисија:

др Драган Манојловић, редовни професор
Хемијског факултета, Универзитета у Београду (ментор)

др Марија Гавровић-Јанкуловић, редовни професор
Хемијског факултета, Универзитета у Београду (ментор)

др Славица Борковић-Митић, виши научни сарадник
Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитета у Београду

др Иван Пауновић, редовни професор
Медицинског факултета, Универзитета у Београду

У Београду, 28.12.2018. године

Прилог

Радови у часописима међународног значаја:

M21 – Рад у врхунском међународном часопису

Ljiljana Vujotić, Siniša Matić, Slavica Borković-Mitić, Aleksandar Stojsavljević, Jelena Mutić, Vladimir Bašcarević, Miloš Joković and Slađan Pavlović, “Association between oxidative stress biomarkers and the concentration of some metal ions in the blood of patients with brain tumors and hydrocephalus”, *Archives of Medical Science*, Accepted manuscript number AMS-08079-2018-02 (IF₂₀₁₇ = **2.344**).

M22 – Рад у истакнутом међународном часопису

Aleksandar Stojsavljević, Jelena Trifković, Zorica Rašić-Milutinović, Dragana Jovanović, Gradimir Bogdanović, Jelena Mutić, Dragan Manojlović, „Determination of toxic and essential trace elements in serum samples of healthy and hypothyroid respondents by ICP-MS: A chemometric approach for discrimination of hypothyroidism“, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 48 (2018) 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.03.020> (IF₂₀₁₇ = **3.775**)

Саопштења на научним скуповима:

M34 – Саопштеља на скуповима од интернационалног значаја штампани у изводу

Vesna Vukojević, Aleksandar Stojsavljević, Dalibor Stanković, Marijana Marković, Darko Kuzmanović, Jelena Mutić, Determination of microelements in urine samples by Q-ICP-MS. 7. Simpozijum Hemije i zaštite životne sredine, 09-12 Jun 2015, Palić, Srbija, Knjiga izvoda, 177

M64 – Саопштења на скуповима националног значаја штампано у изводу

Aleksandar Stojsavljević and Jelena Mutić, Disregulation of essential and toxic trace elements in hypothyroidism. Peta konferencija Mladih hemičara Srbije, Beograd, Srbija, 2017.