

Биолошки факултет
Број захтева: 15/457-1
Датум: 15.07.2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата: **Јелене Ј. Жакула, дипломираног молекуларног биолога и физиолога.**

КАНДИДАТ: **Јелена Ј. Жакула**

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти“.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 28.11.2013. године, својим актом под бр. 02 Број: 61206-5669/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата која је гласила:

„Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти“.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Јелене Ј. Жакула**, образована је на VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 09.05.2014. год, одлуком Факултета под бр. 15/288-09.05.2014. год. у саставу:

Име и презиме члана Комисије	Звање	Научна област
1) Др Горан Брајушковић	Ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет	Биохемија и молекуларна биологија
2) Др Лела Корићанац	научни сарадник, Универзитет у Београду- Институт за нуклеарне науке „Винча“	Молекуларна биологија, Радибиологија
3) Др Иван Петровић	Научни саветник, Универзитет у Београду- Институт за нуклеарне науке „Винча“	Радијациона биологија

Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: Јелене Ј. Жакула, на IX редовној седници одржаној 15. јула 2014. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Прилог:

1. Извештај Комисије са предлогом.
2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/457-15.07.2014.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на IX редовној седници одржаној 15.07.2014. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Јелене Ј. Жакула, под називом:

„Инактивација хелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева хелијске смрти“.

Универзитет је дана 28.11.2013. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-5669/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

L. Korićanac, **J. Žakula**, O. Keta, P. Cirrone, G. Cuttone, A. Ristić-Fira, I. Petrović, Carbon ions induce DNA double strand breaks and apoptosis in HTB140 melanoma cells, *Nuclear Technology & Radiation Protection*, **2013**, Vol. 28, No. 2, pp. 195-203 **M22**

A. Ristić-Fira, D. Todorović, **J. Žakula**, O. Keta, P. Cirrone, G. Cuttone, I. Petrović, Response of Human HTB140 Melanoma Cells to Conventional Radiation and Hadrons, *Physiological Research*, **2011**, S129-135. **M23**

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 09.05.2014. године, прихваћен је извештај ментора др Горана Брајушковића и др Леле Корићанац о урађеној докторској дисертацији **Јелене Ј. Жакула**, истраживач сарадника Института за нуклеарне науке Винча Универзитета у Београду, под насловом „**Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти**“ и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Горан Брајушковић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Лела Корићанац, научни сарадник Института за нуклеарне науке Винча Универзитета у Београду и др Иван Петровић, научни саветник Института за нуклеарне науке Винча Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата/кандидаткиње и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Јелене Ј. Жакула**, под насловом „**Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти**“ садржи следеће делове: Насловну страну на српском и енглеском језику, Страну са подацима о менторима и члановима Комисије, Захвалницу, Резиме докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област, Ужа научна област и УДК број), Садржај, Скраћенице, и текст рада по поглављима, као и прилоге - Изјаву о ауторству, Изјаву о истовестности штампане и електронске верзије дисертације, Изјаву о коришћењу и Биографију аутора. Дисертација је написана на 108 страна и подељена у 7 поглавља: **Увод** (25 страна), **Циљ** (2 стране), **Материјал и методе** (17 страна), **Резултати** (25 страна), **Дискусија** (11 страна), **Закључци** (2 стране) и **Литература** (26 страна). Рад садржи 256 литературних цитата, 28 слика и 6 табела.

Анализа докторске дисертације:

Увод докторске дисертације садржи четири поглавља. У њему је дат детаљан приказ досадашњих сазнања из области које су непосредно везане за предмет дисертације. Поглавље "Зрачење јонима угљеника" садржи детаљан приказ основних појмова из радијационе биологије. Приказана су основна физичка својства јонизујућег зрачења и дефинисани параметри за процену радијационе осетљивости ћелија, као и биолошки ефекти зрачења. Описане су разлике између ниско (X или γ -зрачење) и високо јонизујућег зрачења (протони, јони угљеника), са посебним освртом на предности јона угљеника у

односу на конвенционално зрачење, као и њихову примену у терапији. У поглављу „Ћелијска смрт“ описани су основни типови ћелијске смрти – апоптоза, некроза и аутофагија. Ово поглавље садржи детаљан опис апоптотске ћелијске смрти и молекуларних механизма одговорних за регулацију овог процеса. У оквиру њега је дат и детаљан увид у улогу коју у апоптози имају протеини p53, Bax, Bcl-2, PARP и NFκB. У поглављу "Ћелијски циклус" описани су механизми који регулишу пролиферацију ћелија, с посебним освртом на улогу циклина и циклин зависних киназа (cyclin dependent kinase, CDK). У поглављу "Малигни меланом" су описана основна својства пигментских ћелија меланоцита са освртом на факторе ризика за њихову малигну трансформацију. Наведене су молекуларне промене до којих долази током настанка меланома и дат је преглед начина лечења који се данас користе у терапији овог типа тумора с посебним нагласком на различите видове радиотерапије.

У поглављу **Циљ рада** наведен је и образложен научни циљ докторске дисертације – испитивање ефикасности јона угљеника на елиминацију високо радио-резистентних НТВ140 ћелија меланома човека. Ефикасност јона угљеника које карактерише вредност линеарног трансфера енергије (linear energy transfer, ЛЕТ) од 84.7, 197.2 и 382.4 keV/μm је праћена на нивоу клоногеног преживљавања, ћелијске вијабилности и пролиферативног капацитета ћелија. Осим тога, циљ овог рада је био и праћење ефекта јона угљеника са вредношћу ЛЕТ-а од 197.2 и 382.4 keV/μm на промене ћелијског циклуса, индукцију апоптозе и експресију гена и протеина укључених у регулацију апоптозе.

У поглављу **Материјал и методе** наведене су хемикалије и раствори који су коришћени у раду, описани су услови гајења НТВ140 ћелија хуманог меланома и дата је детаљна процедура озрачивања ћелија јонима угљеника на суперпроводном циклотрону у Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali del Sud (INFN - LNS), у Катанији, Италија. Описана је метода одређивања клоногеног преживљавања, колориметријска метода одређивања ћелијске вијабилности и метода квантитативне имунодетекције нивоа уграђеног бромодеооксиуридина у ДНК ланац током пролиферације ћелија. Такође су описане и цитофлуориметријска метода одређивања броја апоптотских ћелија, као и ћелија у G1, S и G2 фази ћелијског циклуса, метода изоловања и електрофоретског раздвајања протеина (SDS-PAGE електрофореза), имунодетекција циљних протеина (Western blot), изоловање РНК, метода реверзне транскрипције и детекција експресије циљних гена методом ланчане реакције полимеразе у реалном времену (qRT-PCR). На крају овог поглавља описана је метода статистичке анализе и обраде добијених експерименталних резултата.

Поглавље **Резултати** чини централни део докторске дисертације, у коме су изложени добијени резултати, илустровани помоћу 18 слика и 3 табеле. У почетним експериментима су оптимизовани експериментални услови за раст НТВ140 ћелија, а затим су одређени радиобиолошки параметри, као што су фракција преживљавања (surviving fraction, SF) и релативна биолошка ефективност (relative biological effectiveness, RBE). Ови параметри су одређени у три позиције дуж Брагове криве, које карактеришу вредности ЛЕТ-а од 84.7, 197.2 и 382.4 keV/μm. Коришћене су дозе од 2, 4, 8, 12 и 16 Gy, а ефекат зрачења је праћен после 7 дана, односно након бар 6 ћелијских деоба. Зрачење јонима угљеника у свим анализираним позицијама је довело до значајне инхибиције клоногеног преживљавања како у односу на контролне ћелије тако и у односу на ћелије озрачене γ-зрачењем као референтним типом зрачења. У делу „Ефекат зрачења јонима угљеника на вијабилност НТВ140 ћелија“ анализиран је ефекат овог типа зрачења на вијабилност НТВ140 ћелија након 48 сати и 7 дана. Одабрана времена су одговарајућа за праћење проапоптотског ефекта анализираним типом зрачења, односно клоногеног преживљавања. У свим озраченим узорцима је смањена ћелијска вијабилност, с тим што је показано да инхибиторни ефекат јона угљеника зависи како од вредности ЛЕТ-а, тако и

од времена инкубације после зрачења. Најизраженији ефекат је показан 7 дана након озрачивања јонима угљеника са ЛЕТ вредношћу од 197.2 keV/ μ m. Слични резултати су добијени и на нивоу ћелијске пролиферације што је описано у делу „Ефекат зрачења јонима угљеника на пролиферативну способност НТВ140 ћелија“. Анализа ћелијског циклуса у контролним и озраченим узорцима је описана у поглављу „Ефекат зрачења јонима угљеника на дистрибуцију ћелија по фазама ћелијског циклуса“. Показано је да зрачење доводи до заустављања ћелија у G2 фази ћелијског циклуса. Повећање броја ћелија у G2 фази није зависно од примењене дозе зрачења и вредности ЛЕТ-а. Ове промене су констатоване цитофлуорометријском анализом. Истом методом су детектоване и промене у броју апоптотских ћелија које су описане у поглављу „Ефекат зрачења јонима угљеника на индукцију апоптозе“. Повећање броја апоптотских ћелија у озраченим узорцима је зависно како од дозе, тако и од позиције зрачења. У делу „Анализа апоптотског сигналног пута индукованог зрачењем јонима угљеника“ анализирана је промена експресије апоптотских регулаторних протеина p53, Вах и Bcl-2, као и исецање протеина PARP. Такође је праћена и експресија транскрипционог фактора NF κ B. Анализа је проширена и праћењем експресије Вах, Bcl-2 и NF κ B гена. Излагање НТВ140 ћелија зрачењу јонима угљеника је довело до дозно- и ЛЕТ-зависног повећања нивоа протеина p53. Промене нивоа протеина Вах и Bcl-2 су приказане кроз њихов међусобни однос (Вах/Bcl-2) с обзиром да управо од односа ових протеина зависи да ли ће доћи до индукције апоптотске ћелијске смрти. Повећање односа Вах/Bcl-2 је констатовано у свим узорцима озраченим јонима угљеника са вредношћу ЛЕТ-а од 197.2 keV/ μ m, као и узорцима озраченим јонима угљеника са вредношћу ЛЕТ-а од 382.4 keV/ μ m дозама 8-16 Gy. Сличне промене су констатоване и на нивоу односа иРНК за Вах и Bcl-2. Присуство исеченог протеина PARP је констатовано у свим озраченим узорцима НТВ140 ћелија и посебно је изражено при примени доза од 4 до 16 Gy. У одговору на озрачивање јонима угљеника у НТВ140 ћелијама је дошло до повећања нивоа експресије протеина NF κ B, док ниво одговарајућих иРНК није значајно промењен.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња је анализирала добијене експерименталне податке и интерпретирала их уз осврт на релевантне публиковане резултате уз обимно коришћење литературе. У литератури постоје подаци да јони угљеника могу инхибирати раст чак и радио-резистентних канцерских ћелија. Истраживања обухваћена овим радом и добијени резултати показују да јони угљеника инхибирају раст НТВ140 ћелија меланома човека које карактерише веома висок степен радио-резистентности. Ефикасност овог типа зрачења је дискутована кроз анализу клоногеног преживљавања и одговарајућих радиобиолошких параметара као што су фракција преживљавања на 2 Gy (SF2) и RBE. Дискусија антитуморског ефекта јона угљеника је употпуњена компаративном анализом њиховог утицаја на клоногено преживљавање, ћелијску вијабилност и пролиферативни капацитет. Најзначајнији узроци инхибиције раста малигних ћелија могу бити индукција процеса апоптозе и промена у пропагацији ћелија кроз фазе ћелијског циклуса. Поремећаји на нивоу регулације ових процеса су веома значајни како у развоју и прогресији меланома, тако и у одговору меланомских ћелија на антитуморске третмане. Анализа механизма деловања јона угљеника је показала да је антитуморски ефекат овог типа зрачења остварен кроз индукцију апоптозе и заустављање ћелија у G2 фази ћелијског циклуса. Повећање броја апоптотских ћелија у озраченим узорцима је праћено променама на нивоу експресије гена и протеина укључених у регулацију апоптозе, као и исецањем протеина PARP.

У поглављу **Закључци** сумирани су резултати који се односе на ефекте зрачења јонима угљеника на НТВ140 ћелије меланома човека. Инхибиторни ефекат јона угљеника је констатован на нивоу клоногеног преживљавања, ћелијске вијабилности и пролиферативне способности. Инхибиција раста НТВ140 ћелија је узрокована

индуковањем апоптотске ћелијске смрти и заустављањем ћелијског циклуса у G2 фази. Проапоптотски ефекат овог типа зрачења је последица повећања нивоа протеина p53, односа Вах/Bcl-2 како на нивоу протеина, тако и иРНК, као и исецања протеина PARP. Ефикасност јона угљеника зависи од примењених вредности ЛЕТ-а и најизраженија је код ћелија изложених зрачењу које карактерише вредност ЛЕТ-а од 197.2 keV/μm.

У поглављу **Литература** дат је преглед 256 библиографских јединица. Приказане научне публикације се односе на области које су од значаја за урађену дисертацију и цитиране су на начин који објашњава и потврђује добијене резултате.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. L. Korićanac, **J. Žakula**, O. Keta, P. Cirrone, G. Cuttone, A. Ristić-Fira, I. Petrović, **M22**
Carbon ions induce DNA double strand breaks and apoptosis in HTB140 melanoma cells, *Nuclear Technology & Radiation Protection*, **2013**, Vol. 28, No. 2, pp. 195-203
2. A. Ristić-Fira, D. Todorović, **J. Žakula**, O. Keta, P. Cirrone, G. Cuttone, I. Petrović, **M23**
Response of Human HTB140 Melanoma Cells to Conventional Radiation and Hadrons, *Physiological Research*, **2011**, S129-135.

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. I. Petrović, A. Ristić-Fira, L. Korićanac, **J. Požega**, F. Di Rosa, P. Cirrone, G. **M52**
Cuttone, Effects of carbon ion beam on a resistant melanoma cell line. *INFN-LNS Activity Report 2006*, **2007**, 219-222.
2. I. Petrović, A. Ristić-Fira, **J. Žakula**, L. Korićanac, F. Romano, F. Di Rosa, P. **M52**
Cirrone, G. Cuttone, Reproducibility of radiobiological parameters for HTB140 cells along the carbon ion Bragg peak, *LNS Activity report 2008*, **2009**, 226-229.
3. **J. Žakula**, L. Korićanac, O. Keta, F. Romano, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, A. Ristić- **M52**
Fira, I. Petrović, Apoptosis of HTB140 melanoma cells induced by carbon ions of different LET, *LNS Activity report 2009*, **2010**, 238-241.
4. I. Petrović, A. Ristić-Fira, L. Korićanac, **J. Žakula**, G.A.P. Cirrone, F. Romano, G. **M52**
Cuttone, Melanoma cells along a carbon ion Bragg curve, *LNS Activity report 2010*, **2011**, 241-245.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **J. Žakula**, L. Korićanac, O. Keta, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, A. Ristić-Fira, I. **M33**
Petrović, Carbon ion beam as inducer of melanoma cell apoptosis, 10. International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 21-24, **2010**, Proceedings, 376-378.
2. A.M. Ristić-Fira, I.M. Petrović, L.B. Koricnac, **J.J. Požega**, L.M. Valastro, F. Di **M34**
Rosa, G.A.P. Cirrone, G. Cutone, (2007), Cell proliferation of a resistant melanoma

- after high ionizing radiation. Xth EFOMP Congress – Pisa 2007, First European Conference on Medical Physics, September 20-22 **2007**, Il Ciocco - Castelvecchio Pascoli, Italy, Book of Abstracts, T5#1, 41.
3. I. Petrović, A. Ristić-Fira, L. Korićanac, **J. Požega**, F. Di Rosa, P. Cirrone, G. M34
Cuttone, (2007), Comparison of radiobiological effects of carbon ions to protons on a resistant melanoma cell line. CYCLOTRONS 2007, 18th International Conference on Cyclotrons and their Application, September 30 – October 5, 2007, Giardini Naxos, Italy, Conference Program, THXCR03, 97.
 4. **J.J. Požega**, A.M. Ristić-Fira, L.B. Korićanac, L.M. Valastro, G.A.P. Cirrone, G. M34
Cuttone, I.M. Petrović, Apoptotic ability of carbon ions on a resistant melanoma cell line, 33rd FEBS Congress and 11th IUBMB Conference, Biochemistry of cell regulation, Athens, Greece, 28 June - 3 July, **2008**, Book of Abstracts 425.
 5. A. Ristić-Fira, L.Korićanac, D. Todorović, **J. Žakula**, O. Keta, G. Cuttone, I. M34
Petrović, Cellular response to therapeutic hadrons, International symposium One hundred years of Ivan Djaja's Belgrade school of physiology, Belgrade, September 10-14, **2010**, Book of Abstracts 82.
 6. I. Petrović, A. Ristić-Fira, D. Todorović, L. Korićanac, **J. Žakula**, G.A.P. Cirrone, F. M34
Romano, G. Cuttone. Radio-resistant human malignant cells after irradiations with ¹H and ¹²C ions of different LET, ICTR-PHE 2012: International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe, Geneva, Switzerland, February 27 – March 2, 2012. Radiotherapy and Oncology, **2012**, 102(1), 108.

Радови и конгресна саопштења из уже научне области:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. L. Korićanac, **J. Žakula**, G.A.P. Cirrone, G. Privitera, G. Cuttone, I. Petrović, A. M21
Ristić-Fira, Variation of Apoptotic Pathway Regulators by Fotemustine and Protons in a Human Melanoma Cell Line, *Advanced Science Letters*, **2012**, Vol. 5, 552-559.
2. A. Ristić-Fira, L. Korićanac, **J. Žakula**, O. Keta, G. Iannolo, G. Cuttone, I. Petrović, M22
Proton inactivation of melanoma cells enhanced by fotemustine, *Radiation Protection Dosimetry*, **2011**, 143(2-4), 503-507.
3. A.M. Ristić-Fira, L.B. Korićanac, **J.J. Žakula**, L.M. Valastro, G. Iannolo, G. M23
Privitera, G. Cuttone and I.M. Petrović, Effects of fotemustine or dacarbazine on a melanoma cell line pretreated with therapeutic proton irradiation, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **2009**, 28:50.
4. L. B. Korićanac, **J.J. Žakula**, I.M. Petrović, L.M. Valastro, G.A.P. Cirrone, G. M23
Cuttone, A.M. Ristić-Fira, Anti-Tumour Activity of Fotemustine and Protons in Combination with Bevacizumab, *Chemotherapy*, **2010**; 56: 214-222.

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. L. Korićanac, **J. Požega**, G.A.P. Cirrone, L. Valastro, G. Privitera, G. Cuttone, A. M52
Ristić-Fira, I. Petrović, Antitumor activity of fotemustine or dacarbazine on melanoma cells irradiated with protons, *LNS Activity report 2007*, **2008**, 195-198.
2. A. Ristić-Fira, **J. Žakula**, L. Korićanac, O. Keta, I. Petrović, L. Valastro, G. Iannolo, M52

- G Privitera, G. Cuttone, Induction of apoptosis by fotemustine, dacarbazine and protons in a human melanoma cell line, *LNS Activity report 2008*, **2009**, 230-233.
3. L. Korićanac, **J. Žakula**, O. Keta, G Privitera, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, I. Petrović, A. Ristić-Fira, Alteration of p53 and Bax/Bcl-2 ratio by fotemustine and proton irradiation, *LNS Activity report 2009*, **2010**, 234-237. **M52**
 4. L. Korićanac, O. Keta, **J. Žakula**, T. Bulat, I. Petrović, G.A.P. Cirrone, G. Privitera, G. Cuttone, A. Ristić-Fira, Response of human lung adenocarcinoma cells to proton irradiation, *LNS Activity report 2010*, **2011**, 245-248 **M52**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **J. Požega**, L. Korićanac, I. Petrović, A. Ristić-Fira, Effects of short time exposure of HTB140 melanoma cells to fotemustine and dacarbazine, 8. Interanational Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Septembar 26-29, **2006**, Proceedings, 451-453. **M33**
2. O. Keta, L. Korićanac, **J. Žakula**, N. Popović, G. Cuttone, I. Petrović, A. Ristić-Fira, Radio-sensitivity of human melanoma ovarian and lung carcinoma cells to gamma radiation, 10. International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, September 21-24, **2010**, Proceedings, 322-324. **M33**
3. L.B. Korićanac, **J.J. Požega**, I.M. Petrović, L.M. Valastro, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, A.M. Ristić-Fira, Proliferation and cell cycle redistribution in human melanoma cells after treatments with bevacizumab, fotemustine and protons, Apoptosis World 2008, From mechanisms to applications, Luxembourg, 23-26 January, **2008**, Proceedings and Program, 398. **M34**
4. L.B. Korićanac, I.M. Petrović, **J.J. Požega**, L.M. Valastro, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone and A.M. Ristić-Fira, Cell cycle distribution and induction of apoptosis after joint treatment with fotemustine and protons, 33rd FEBS Congress and 11th IUBMB Conference, Biochemistry of cell regulation, Athens, Greece, 28 June - 3 July, **2008**, Book of Abstracts 409. **M34**
5. A. Ristić-Fira, L. Korićanac, **J. Žakula**, O. Keta, G. Iannolo, G. Privitera, G. Cuttone, I. Petrović, Boosting inactivation capacity of melanoma cell line by combined treatments with anticancer drugs and protons, Micros 2009 - 15th International Symposium on Microdosimetry, Verona, Italy, October 25-30, **2009**, Abstracts book B6. **M34**

Мишљење и предлог Комисије:

На основу анализе докторске дисертације кандидата **Јелене Ј. Жакула** под насловом “**Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти**”, Комисија закључује да резултати представљају значајан допринос разумевању антитуморског ефекта зрачења јонима угљеника на високо радио-резистентне ћелије. У опсежној студији кандидаткиња је анализирала ефекте ових јона на HTB140 ћелије меланома човека у *in vitro* условима. Урађена је и обимна анализа зависности ефекта зрачења јонима угљеника од примењене вредности ЛЕТ-а. Одабране биолошке методе омогућиле су комплементарну анализу начина на који ово зрачење остварује своје ефекте.

Без обзира на високу радио-резистентност НТВ140 ћелија меланома, добијени резултати показују значајну инхибицију раста ових ћелија након излагања зрачењу јонима угљеника. Резултати ове докторске дисертације су значајни како за област ћелијске радиобиологије тако и за развој нових терапијских стратегија за третман тумора резистентних на конвенционално зрачење.

Истраживања обухваћена овом дисертацијом и добијени резултати, као и њихова интерпретација, представљају помак у изучавању ефеката зрачења јонима угљеника на високо радио-резистентне ћелије, о чему сведоче и објављени научни радови. Кандидаткиња је поред публикација насталих у оквиру израде докторске дисертације, у оквиру уже области својих истраживања до сада публиковала још 4 рада у међународним часописима и бројна саопштења на међународним скуповима.

На основу увида у истраживања и постигнуте резултате, Комисија закључује да су задаци постављени у циљу и програму, који су усвојени приликом прихватања теме за израду докторске дисертације, испуњени и предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Јелене Ј. Жакула под насловом **“Инактивација ћелија меланома човека зрачењем јонима угљеника: одређивање радиобиолошких параметара и анализа сигналних путева ћелијске смрти”** и омогући кандидату јавну одбрану рада.

КОМИСИЈА:

др Горан Брајушковић, ванредни професор,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду

др Лела Корићанац, научни сарадник,
ИНН Винча, Универзитет у Београду

др Иван Петровић, научни саветник,
ИНН Винча, Универзитет у Београду

У Београду, 30.06.2014. године.