

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/med
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/med
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 2122/12-1
Podgorica, 25.12.2020. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U skladu sa članom 35 stav 3 Pravila doktorskih studija, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Isidoru Rovčanin Dragović.

S poštovanjem,


**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**
Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 2122/12
Podgorica, 24.12.2020. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015.godine Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 23-24.12.2020. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Isidore Rovčanin Dragović, broj:1071/4 od 16.12.2020. godine, na službenom jeziku i na engleskom jeziku.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Nova metoda za stratifikovanje rizika za obolijevanje od Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori**“ i kandidata dr med Isidore Rovčanin Dragović.
3. Odluka Vijeća i Izvještaji Komisije iz tačke 1 ove odluke (na službenom jeziku i engleskom jeziku), dostavljaju se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Isidora Rovčanin Dragović podnijela je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom “ Nova metoda za stratifikovanje rizika za obolijevanje od Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori” na službenom i engleskom jeziku, dana 23.07.2020. godine (Broj prijave: 1071).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 15.10.2020. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje dr med Isidore Rovčanin Dragović u sastavu prof. dr Miodrag Radunović, prof. dr Nataša Popović, prof. dr Milica Martinović, prof. dr Elka Stefanova i dr Apollonia Tullo.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 12.11.2020. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije, na službenom i na engleskom jeziku, broj:1071/4 od 16.12.2020. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 23-24.12.2020. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1071/4 od 16.12.2020. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med. Isidora Rovčanin Dragović
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Doktorske studije - studijski program Medicina
Broj indeksa	2013/1
Podaci o magistarskom radu/Diplomski rad (samostalni istraživački rad) na Medicinskom fakultetu	Akutni postoperativni bol – očekivanja i iskustva pacijenata; Medicina bola; Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2012., prosječna ocjena 9,23/10.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Nova metoda za stratifikovanje rizika za obolijevanje od Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori
Na engleskom jeziku	A new method for stratification of the risk for Alzheimer's disease in patients in Montenegro
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	24.12.2020.
Naučna oblast doktorske disertacije	Translacione neuronauke
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Dr med. Isidora Rovčanin Dragović uspješno je odbranila istraživački plan Doktorske disertacije pod nazivom: „Nova metoda za stratifikovanje rizika za obolijevanje od Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori“, pred Komisijom za ocjenu teme, u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik Komisije 2. Dr Nataša Popović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor 3. Dr Milica Martinović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerzitet Crne Gore, komentor 4. Dr Elka Stefanova, redovni profesor na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član Komisije 5. Dr Apollonia Tullo, istraživač u oblasti biomedicinskih nauka na Institutu za biomembrane, bienergetiku i biotehnologiju u Bariju, Italija, član Komisije <p>Odbrana je održana dana 12.11.2020. godine, u sali za sastanke Dekanata Medicinskog fakulteta, sa početkom u 13h.</p>	

Uvodnu riječ je imala prof. dr Nataša Popović, mentor, koja je predstavila kandidatkinju i naglasila koji aspekti istraživačkog plana Disertacije, kao i vještine kandidatkinje, treba da budu procijenjeni od strane Komisije.

Potom je, u narednih 20 minuta, dr Isidora Rovčanin Dragović dala obrazloženje teme Doktorske disertacije, prezentovala dostignuća dosadašnjih istraživanja u oblastima od značaja, konkretizovala cilj i objasnila multidisciplinarni metodološki pristup predloženog istraživanja. U zaključku, kandidatkinja je prezentovala očekivane rezultate i iznijela dokaze za originalnost i naučni doprinos istraživanja.

Nakon prezentacije, članovi Komisije za ocjenu teme su otvorili diskusiju, kroz predloge i pitanja u vezi sa istraživanjem, koje je kandidatkinja uspješno komentarisala i odgovorila. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je dr Isidora Rovčanin Dragović odbranila istraživački program Doktorske disertacije sa ocjenom „A“.

Odbrana je završena u 14h.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Dužina očekivanog životnog vijeka u svijetu se od početka XX vijeka udvostručila, pa je učestalost Alchajmerove bolesti (AB), kao bolesti starijeg životnog doba u porastu, a biomedicinska istraživanja u oblasti demencija postaju prioritet. AB se još uvijek ne može izliječiti, pa su procjena rizika za oboljevanje od AB, rano otkrivanje u cilju poboljšanja kvaliteta života oboljelih, od kritičnog značaja. Pokazano je da su incidence AB i karcinoma u inverznoj korelaciji. Pretpostavlja se da su kod ova dva oboljenja isti signalni putevi deregulisani na suprotan način, ali ovi mehanizmi nijesu još uvijek razjašnjeni. Mikro RNK (miRNK) utiču na ključne aspekte patogeneze i karcinoma i neurodegenerativnih oboljenja. Fokus predloženog naučnog istraživanja će biti proučavanje nivoa specifičnih cirkulatornih miRNK koje su uključene u patogenezu obije grupe ovih oboljenja, a u cilju pronalaženja cirkulatornih biomarkera za AB, sa potencijalom za kliničku primjenu.

AB predstavlja najčešći uzrok demencije u starijoj populaciji, a karakteriše se progresivnim gubitkom memorije i kognitivnom deterioracijom. Globalni trend porasta broja oboljelih od demencije je udružen sa starenjem svjetske populacije i nezavistan je od socijalno-ekonomskog statusa. Procjenjuje se da je prema troškovima liječenja AB u rangu kardio-vaskularnih oboljenja i karcinoma. Ove činjenice identifikuju AB kao nedovoljno prepoznat zdravstveni problem.

Aktuelno, AB se dijagnostikuje: neuropsihološkom procjenom kroz specifičan šablon kognitivnog pada, neuroimidžing metodama kojima se može detektovati atrofija, odnosno smanjen metabolizam glukoze u određenim regijama mozga, kao i nalazom abnormalnih proteina u likvoru, koji su tipični markeri oboljenja. Klinički testovi, međutim, imaju relativno nisku specifičnost, manju od 70%. Magnetna rezonanca i pozitron emisiona tomografija daju jasne podatke za postavljanje dijagnoze AB, ali tek u naprednom stadijumu bolesti, što je vjerovatno i par decenija nakon što je inicirana kaskada patofizioloških procesa ove bolesti.

Osim toga, aktuelni tretmani obezbjeđuju ublažavanje simptoma, ali nemaju efekat na uzročni mehanizam, koji još uvijek nije potpuno ispitan. Za sada, dakle, ne postoji način za izlječenje AB. Napredak koji je ostvaren u razumijevanju patofiziologije AB je doveo do razvoja nekoliko terapijskih agenasa u posljednjih 10 godina, dizajniranih tako da modifikuju patogenetski mehanizam bolesti. Međutim, iako su istraživanja napredovala do nivoa kliničkih studija, ni jedan lijek do sada nije dospio na tržište. Stoga, kritičan značaj imaju pravovremeno otkrivanje i usporavanje toka bolesti.

Sve navedeno, AB stavlja ne samo među zdravstvene, već i vodeće istraživačke prioritete u biomedicini. U fokusu je pronalazak testova koji bi obezbijedili ranu i pouzdanu dijagnozu, kao i biomarkera za stratifikovanje rizika za oboljevanje od AB. Time bi se, do pronalaska terapijskih rješenja, moglo ostvariti optimalno praćenje ciljnih grupacija, efikasnije postavljanje dijagnoze i

pravovremeni tretman, a produžilo bi se preživljavanje i poboljšao kvalitet života oboljelih. Osim toga, identifikovanjem biomarkera koji bi odražavao patofiziološki mehanizam bolesti, potencijalno bi se doprinijelo i kreiranju novih terapijskih modaliteta.

U posljednjih nekoliko godina, identifikovan je značajan broj molekularnih markera u serumu ili plazmi pacijenata, uključujući i miRNK dužine 19-25 nukleotida, koje utiču na ekspresiju i translaciju gena, stoga regulišu veliki broj bioloških funkcija. Naime, procjenjuje se da oko 1-4% humanog genoma kodira miRNK molekule, a svaka od njih utiče na regulaciju preko 100 informacionih RNK (iRNK), na način da sprječava translaciju specifičnih gena ili uzrokuje potpunu degradaciju iRNK. Pretpostavlja se da se na ovaj način regulišu i do 30% svih protein-kodirajućih gena kod sisara. Na ćelijskom nivou, miRNK interferiraju sa mnogim procesima, uključujući ćelijski razvoj, proliferaciju i starenje. Promjene na ćelijskom nivou kao što su oksidativni stres/disfunkcija mitohondrija, inflamacija ili skraćenje telomera koje ubrzavaju procese starenja ćelije, su izgleda, u mnogome regulisane miRNK molekulama. Na ovim procesima upravo počivaju i teorije patogeneze AB, pa je ispitivanje uloga miRNK molekula u ovom oboljenju prepoznato kao inovativan pravac istraživanja. Na ćelijskim i animalnim eksperimentalnim modelima, kao i na post mortem uzorcima moždanog tkiva oboljelih pacijenata, već su identifikovane brojne interakcije miRNK sa ključnim genima uključenim u patogenezu AB. Tačnije, postoje različite teorije o patofiziološkoj kaskadi AB, i najvjerojatnije, patogeni mehanizmi predstavljeni svakom od njih imaju izvjestan značaj u nastanku oboljenja. Za razliku od biomarkera koji su do sada ispitivani i nijesu zadovoljili kriterijume za uvođenje u kliničku praksu, miRNK molekule ostvaruju uticaj na ključne procese kojima su povezani signalni putevi predstavljeni različitim teorijama AB, pa bi mogle biti obećavajući target u tom smislu.

MiRNK se detektuju i u tkivima i u tjelesnim tečnostima. Njihove uloge u bolestima CNS-a se, s obzirom na nemogućnost biopsiranja mozga i kičmene moždine, istražuju manje invazivnim pristupima, kroz mjerenje njihovog nivoa u likvoru, serumu ili plazmi. MiRNK u plazmi su stabilni molekuli, koji se mogu identifikovati i kvantifikovati pomoću metoda zasnovanih na reakciji lančane polimerizacije (polymerase chain reaction -PCR), što je dovelo do velikog interesovanja za proučavanje njihove uloge kao dijagnostičkih i prognostičkih biomarkera. Međutim, uprkos velikom broju objavljenih radova koji se bave cirkulatornim miRNK kao biomarkerima, do sada nijedan ispitivani miRNK nije uveden u kliničku praksu zbog niskog stepena ponovljivosti i slabe konzistentnosti objavljenih rezultata, koji su najvjerojatnije posledica malog broja ispitanika, nedostatka validacionih kohorti i razlikama u protokolima za obradu uzoraka. Dakle, nove prospektivne studije, sa striktno definisanim kriterijumima prilikom odabira pacijenata i strogo kontrolisanim i uniformnim protokolima za sakupljanje i obradu uzoraka, poput studije koju predlažemo, neophodne su za adekvatno prevazilaženje ovog problema.

Posljednjih godina raste broj naučnih dokaza o inverznoj korelaciji AB i kancera. Epidemiološke studije ukazuju da osobe oboljele od kancera odnosno sa istorijom te bolesti, imaju smanjen rizik obolijevanja od AB i obrnuto, a incidenca oba oboljenja eksponencijalno raste sa godinama. Na molekularnom nivou je poznato da AB karakteriše ćelijska smrt apoptozom, a kancer nekontrolisana ćelijska proliferacija. Pretpostavlja se da zapravo oba oboljenja mogu biti manifestacija jedinstvenog patofiziološkog procesa koji je povezan sa starenjem, ali da su signalni putevi suprotno deregulisani. Iako jednoznačna objašnjenja ove pojave još ne postoje, za pojedine molekule, kao što su miRNK, zna se da su među glavnim regulatorima i apoptoze i ciklusa ćelijske proliferacije, pa predstavljaju ključne tačke patofiziološkog procesa obje bolesti.

U tom kontekstu, na osnovu detaljnog pregleda literature, planiramo da analiziramo ekspresiju sljedećih miRNK: miR-29a/b, miR-101, miR-125b, miR-146a i miR-155. Utvrđeno je da je ekspresija ovih miRNK izmijenjena kako u kanceru, tako i u AB, da imaju ulogu u glavnim putevima obje bolesti, kao što su inflamacija, oksidativni stres i urođeni imunitet, a takode i u konkretnim procesima formiranja abnormalnih proteinskih depozita, amiloidnih plakova i neurofibrilarnih klubadi.

B2. Cilj i hipoteze

Cilj ovog istraživanja je identifikacija specifičnih cirkulatornih miRNK kao potencijalnih biomarkera za AB. Upotreba miRNK u ovu svrhu predstavlja inovativan pristup za stratifikaciju populacije prema sklonosti za obolijevanje od AB.

Hipoteze:

- Odabrane miRNK izolovane iz krvne plazme specifičnim obrascem ekspresije mogu da identifikuju ljude oboljele od AB i potencijalno postanu biomarker za AB.
- Nivo ekspresije cirkulatornih miRNK korelira sa stepenom kognitivnog pada kod pacijenata oboljelih od AB.
- Ekspresija odabranih miRNK će kod oboljelih od kancera imati obrazac koji će potvrditi na molekularnom nivou da kod AB i kancera postoji inverzna regulacija ćelisijskih signalnih puteva.

B3. Metode i plan istraživanja

Ovo istraživanje se sprovodi u okviru naučnoistraživačkog projekta Medicinskog fakulteta koje je finansirano od strane Ministarstva nauke Crne Gore, pod nazivom: "Nove metode za stratifikaciju rizika za progresiju kancera i Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori". Realizacija projekta je odobrena od strane Etičkih komiteta Medicinskog fakulteta i Kliničkog centra Crne Gore (KCCG) i trajaće od 01.04.2019. – 30.09.2021. godine. Istraživanje se sprovodi u KCCG i Centru za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta, a u saradnji sa Institutom za biomembrane i bioenergetiku iz Barija. Studija je prospektivnog i multidisciplinarnog karaktera i predviđa:

- 1) regrutaciju pacijenata,
- 2) kliničko istraživanje,
- 3) molekularno biološko istraživanje,
- 4) statističku analizu podataka

1) Regrutacija pacijenata

Studija predviđa uključivanje 60 ispitanika koji će biti podijeljeni u 3 grupe:

- 1) 30 pacijenata sa AB - eksperimentalna grupa,
- 2) 15 zdravih ispitanika - prva kontrolna grupa,
- 3) 15 pacijenata sa adenokarcinomom kolona (CAC) - druga kontrolna grupa.

Starosna i polna struktura ispitanika u obje kontrolne grupe će biti ista kao u eksperimentalnoj grupi.

Pacijenti će se regrutovati u KCCG, kao i posredstvom nevladine organizacije Futura, članice udruženja Alzheimer Europe, koja organizuje savjetovanje pacijenata oboljelih od AB i članova njihovih porodica.

Selekcija pacijenata će se dalje vršiti i prema određenim isključujućim kriterijumima. Za grupu pacijenata sa AB će to biti postojanje druge neurološke ili psihijatrijske bolesti. Među oboljelima od CAC, u studiju neće biti uključeni pacijenti tretirani terapijskim protokolima koji potencijalno utiču na ekspersiju gena i inflamatornih markera, kao što su radio- i hemioterapija, kao ni oni sa klinički dijagnostikovanom nasljednom adenomatoznom polipozom debelog crijeva, nasljednim nepolipoznim CAC i istorijom drugih malignih bolesti.

Zdravi pojedinci treba da ispunjavaju sljedeće kriterijume: nepostojanje sistemske bolesti, nepostojanje istorije malignih bolesti, psihijatrijskih ili neuroloških poremećaja, kao i rezultat na skrining neuropsihološkim testovima koji odgovara zdravoj osobi.

Za sve ispitanike će isključujući kriterijumi biti i istorija zloupotrebe alkohola ili droga, a svaki akutni komorbiditet će se tokom studije razmotriti kao potencijalni isključujući kriterijum.

U ovoj fazi će pacijenti ili njihovi pravni zastupnici biti upoznati sa svrhom i detaljima istraživanja, a takođe će potpisivati informisani pristanak za učešće u studiji.

2) Klinički dio istraživanja se sprovodi u KCCG.

U ovom dijelu istraživanja će sve grupe ispitanika popunjavati jedinstven upitnik, a u cilju standardizacije procesa uzimanja anamneze i upoređivanja rezultata među grupama pacijenata.

Takođe, fizikalni pregled, laboratorijske i radiološke pretrage će se sprovoditi u skladu sa kriterijumima Nacionalnog instituta za starenje i Asocijacije ya Alchajmerovu bolest (National Institute on Aging and Alzheimer’s Association (NIA-AA))(Tabela 1). Osim što što imaju ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze, procedure ovog dijela istraživanja će, služiti i za dodatnu evaluaciju potencijalnih isključujućih kriterijuma.

Neuropsihološko testiranje će obavljati ljekari ili psiholozi edukovani i sertifikovani za neuropsihološku procjenu. Time će se procijeniti kognitivno funkcionisanje ispitanika i kreirati neuropsihološki profil karakterističan za AB.

Tako će se do momenta uzorkovanja 10ml periferne krvi sprovesti temeljna selekcija ispitanika koji će potom biti uključeni u molekularno-biološki dio istraživanja.

TEST	SVRHA/REZULTAT EKSPERIMENTALNE PROCEDURE	GRUPA ISPITANIKA
Anamneza	Postavljanje dijagnoze i/ili detekcija isključujućih kriterijuma.	AB, CAC, kontrolna grupa
Fizikalni pregled	Procjena prisustva drugih bolesti, odnosno potencijalno isključujućih kriterijuma.	AB, CAC, kontrolna grupa
Neurološki pregled	Isključivanje prisustva drugog neurološkog oboljenja.	AB, kontrolna grupa
Uzorkovanje periferne krvi	Analize od kojih su neke od značaja u diferencijalnoj dijagnozi AB, a druge pak u isključivanju drugog oboljenja svih ispitanika	AB, CAC, kontrolna grupa
Imidžing endokranijuma	Ispunjavanje radioloških kriterijuma za postavljanje dijagnoze AB u skladu sa smjernicama NIA-AA, odnosno isključivanje prisustva patoloških promjena koje se tretiraju kao isključujući kriterijum (npr. hronični subduralni hematoma ili normotenzivni hidrocefalus)	AB
Neuropsihološki skrining: mini mental test,	Procjena kognitivnog statusa svih ispitanika, kao kriterijuma za uključivanje u studiju;	AB, CAC, kontrolna grupa

Montrealaska procjena kognicije, skala depresije.	isključivanje depresije kao najznačajnije diferencijalno-dijagnostičke problematike.	grupa
Detaljna neuropsihološka procjena: test verbalnog učenja i pamćenja, Rey-Osteritova kompleksna figura, test verbalne i kategorijalne fluentnosti, procjena pažnje i koncentracije, Bostonski test imenovanja.	Postavljanje dijagnoze AB i procjena stadijuma oboljenja.	AB

Tabela 1. Planirane metode u kliničkom dijelu istraživanja

3) Molekularno biološko istraživanje će se sprovesti u Centru za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta.

U ovom dijelu istraživanja se uzorak od 10ml periferne krvi dalje procesira kroz sljedeće eksperimentalne zadatke:

1. Inicijalna obrada sakupljenih uzoraka krvi i izolovanje plazme
2. Kvantifikacija specifičnih miRNK u plazmi pomoću qRT-PCR metode
3. Normalizacija broja kopija miRNK
4. Obrada podataka

Značaj navedenih eksperimentalnih procedura i vrsta podataka koje pratimo su predstavljeni u Tabeli 2.

TEST	SVRHA/REZULTAT EKSPERIMENTALNE PROCEDURE	GRUPA ISPITANIKA
Izolacija ukupne miRNA iz plazme	Priprema uzoraka za qRT-PCR test Kreiranje banke miRNA za potencijalno buduće istraživanje kompletnog profila ekspresije	AB, CAC, kontrolna grupa
Kvantifikacija specifičnih miRNA qRT-PCR metodom	Detekcija nivoa ekspresije: <ul style="list-style-type: none"> ● miR-29a/b ● miR-101 ● miR-125b ● miR-146a 	AB, CAC, kontrolna grupa

	<ul style="list-style-type: none"> • miR-155 	
--	---	--

Tabela 2. Planirane metode u molekularno-biološkom dijelu istraživanja

4) Statistička analiza podataka, priprema konferencijskih radova i radova za naučno-istraživačke žurnalske publikacije.

Za statističku analizu podataka planiramo da koristimo satistički program Graphpad.

Realizacija ove studije je započeta 01.04.2019. godine, pa su regrutacija pacijenata, sakupljanje kliničkih podataka, kao i priprema uzoraka za molekularno biološki dio studije, već u toku. Predviđeno je da se u toku januara 2021. godine sprovede i analiza pripremljenih uzoraka putem qRT-PCR metode. Statistička analiza podataka, kao i priprema konferencijskih i žurnalskih publikacija će se sprovesti do 30.09.2021. godine, kada se završavaju projektne aktivnosti. Do kraja 2021. godine se planira završetak rada na Doktorskoj disertaciji.

B4. Naučni doprinos

Alchajmerova bolest, kancer i miRNK, objedinjeni su inovativnim istraživačkim pristupom, koji je prvi takve vrste i potencijalno bi mogao rezultirati pronalaskom biomarkera za AB.

Naime, iako u literaturi postoje podaci o ulogama određenih miRNK u zajedničkim signalnim putevima AB i kancera, rezultati su dobijeni istraživanjima koja su proučavala svaku bolest pojedinačno, u komparaciji sa zdravim individuama ili pacijentima sa blagim kognitivnim poremećajem u slučaju AB. Tendencija da se stratifikuje populacija prema riziku za obolijevanje od AB i istraživanje u širem kontekstu kakvo je predloženo, sa tri specifične odabrane grupe, još uvijek nije publikovano.

Konačno, s obzirom na to da istraživanja ukazuju na rasne i etničke razlike, ne samo u sklonosti za AB i kancer, već i u ekspresiji određenih miRNK, naglašavamo da se istraživanje sprovodi kod pacijenata u Crnoj Gori i da može biti od posebnog značaja za crnogorsku populaciju.

Ovakav metodološki pristup istraživanja će omogućiti:

- potencijalnu identifikaciju biomarkera za AB, kroz analizu ekspresije specifičnih miRNK, a u korelaciji sa kliničkim podacima odabranih grupa pacijenata.
- potencijalno nove naučne dokaze o inverznoj korelaciji AB i kancera na molekularnom nivou.
- pronalazak potencijalnih targeta – specifičnih miRNK, za praćenje terapijskih efekata.
- uvođenje qRT-PCR metoda u biomedicinska istraživanja, u Centru za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta
- početak kreiranja banke miRNK, za buduća istraživanja ekspresije ukupne miRNK u crnogorskoj populaciji.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Ovo istraživanje se sprovodi u okviru naučnoistraživačkog projekta Medicinskog fakulteta koje je finansirano od strane Ministarstva nauke Crne Gore, pod nazivom: "Nove metode za stratifikaciju rizika za progresiju kancera i Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori". Realizacija projekta je odobrena od strane Etičkih komiteta Medicinskog fakulteta i Kliničkog centra Crne Gore (KCCG). Istraživanje se sprovodi u KCCG i Centru za naučno-istraživački rad Medicinskog fakulteta, a u saradnji sa Institutom za biomembrane i bioenergetiku iz Barija. Realizacija ove studije je započeta 01.04.2019. godine, pa su regrutacija pacijenata, sakupljanje kliničkih podataka, kao i priprema uzoraka za molekularno biološki dio studije već u toku. Planirano je da se u toku januara 2021. godine sprovede i analiza pripremljenih uzoraka putem qRT-PCR metode. Projektne aktivnosti prema ugovoru sa Ministarstvom zdravlja traju do 30.09.2021. godine, i do tada će se sprovesti statistička analiza podataka, kao i priprema konferencijskih i žurnalskih publikacija. Do kraja 2021. godine se planira završetak rada na Doktorskoj disertaciji.

Mišljenje i prijedlog komisije

Komisija za ocjenu teme Doktorske disertacije je mišljenja, da je doktorand Isidora Rovčanin Dragović demonstrirala kompetentnost za prezentovanu temu istraživanja, da ima potencijal da sprovodi samostalni istraživački rad, kao i da je prijedlog istraživanja Doktorske disertacije uspješno odbranila.

Stoga, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvati ovaj izvještaj i kandidatkinji odobri nastavak istraživačkog rada na Doktorskoj disertaciji.

Prijedlog izmjene naslova

Nije bilo prijedloga za izmjenu naslova

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

Nije bilo prijedloga za promjenu mentora

Planirana odbrana doktorske disertacije

Studijska 2021/22 godina, ljetnji semestar.

Izdvojeno mišljenje

Nije bilo izdvojenih mišljenja od strane prisutnih na Odbrani.

Ime i prezime

Napomena

(popuniti po potrebi)

ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Miodrag Radunović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora (predsjednik Komisije)		
(Prof. dr Nataša Popović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora (mentor)		
Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Crna Gora (ko - mentor)		
Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija (član Komisije)		
Dr Apollonia Tullo, istraživač Instituta za bimebranec i bioenergetiku iz Barija, Italija (član Komisije)		
U Podgorici, 12.11.2020.		APOLLONIA TULLO 25.11.2020 20:23:27 UTC
		 DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Dr Apollonia Tullo	<p>Predložila je da se u istraživanje, osim pacijenata oboljelih od Alchajmerove bolesti, uključe i djeca navedenih pacijenata, što potencijalno može biti od pomoći u kontekstu otkrivanja biomarkera rane, pretkliničke faze oboljenja.</p> <p>Predložila je sekvenciranje ukupne cirkulišuće miRNK, kako bi se dobio kompletan profil ekspresije kod ispitanika uključenih u studiju. Ovaj eksperiment bi se mogao sprovesti na manjim grupama pacijenata u odnosu na broj predviden istraživačkim planom.</p>
Prof. dr Elka Stefanova	Da li ste razmišljali o regrutovanju pacijenata oboljelih od nekog drugog neurodegenerativnog oboljenja (npr. Frontotemporalna demencija ili Amiotrofična lateralna skleroza), kao dodatne kontrolne grupe, i šta mislite, zašto bi to bilo od značaja?
Prof. dr Nataša Popović	Zašto biomarkeri predloženi ovim istraživanjem, imaju potencijal da budu bolji od onih koji su aktuelno u upotrebi?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	Nije bilo pitanja od strane publike.
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	
<p>Diskusija je zaključena dogovorom između članova Komsiije i kandidata, da navedeni prijedlozi za proširenje istraživačkog plana Disertacije, budu predmet budućih zajedničkih istraživanja, potencijalno kroz bilateralne projektne saradnje Crne Gore sa Srbijom i Italijom.</p>	



16.12.2020

Pr			
Gr			
med	1071/4		

UNIVERSITY OF MONTENEGRO

FormD1: Assessment of eligibility of Doctoral Thesis and candidate

ASSESSMENT OF ELIGIBILITY OF DOCTORAL THESIS AND CANDIDATE

GENERAL DATA ABOUT THE DOCTORAL STUDENT	
Title, name and surname	Dr. Isidora Rovčanin Dragović
Faculty	Faculty of Medicine, University of Montenegro
Study program	Doctoral Studies at the Faculty of Medicine – Study program Medicine
Index number	2013/1
Data about the Master Thesis/Graduation research paper at Faculty of Medicine	Acute postoperative pain - expectations and experiences of patients; Pain Medicine; Faculty of Medicine, University of Novi Sad; 2012., average grade 9,23/10.
TITLE OF THE SUGGESTED TOPIC	
Official language	Nova metoda za stratifikovanje rizika za obolijevanje od Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori
English language	A new method for stratification of the risk for Alzheimer's disease in patients in Montenegro
Date of the acceptance of the Thesis topic and candidate at the meeting of the organizational unit Council	24.12.2020.
Scientific field of Doctoral Thesis	Translational Neuroscience
For the specified area, home Faculty is	
Faculty of Medicine, University of Montenegro	
A. REPORT FROM PUBLIC DEFENSE OF RESEARCH OF DOCTORAL DISSERTATION	
<p>Dr. Isidora Rovčanin Dragović successfully presented her PhD thesis research proposal, titled: „A new method for stratification of the risk for Alzheimer's disease in patients in Montenegro“, in front of the following Committee:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Miodrag Radunović, MD, PhD, Dean of the Faculty of Medicine, University of Montenegro, president of the Committee2. Nataša Popović, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Medical Physiology, Faculty of Medicine, University of Montenegro, Mentor3. Milica Martinović, MD, PhD, Full Professor at the Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Montenegro, Co-mentor	

4. Elka Stefanova, MD, PhD, Full Professor of Neurology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia, member of the Committee
5. Apollonia Tullo, PhD, Biomedical researcher at the Institute of Biomembranes and Bioenergetics, Bari, Italy, member of the Committee

The Defense procedure took place on November 12th 2020, in the Dean Hall of the Medical Faculty of the University of Montenegro and started at 1 pm Prof. Dr. Nataša Popović, Mentor, gave the opening statement, introduced the Candidate, and emphasized which aspects of the Thesis Proposal and Candidate's skills should be assessed by the Committee.

Then, in the following 20 minutes, Dr. Isidora Rovčanin Dragović gave the rationale for the research topic, presented the achievements of previous research in the fields related to topic, specified the aim and explained multidisciplinary methodological approach of the research. In conclusion, she presented the expected results and gave evidence for the originality of the research and its scientific contribution.

After the presentation of the Candidate, Committee members opened the challenging scientific discussion, making the proposals and asking questions, which the Candidate successfully discussed and answered. Unanimous decision was made, that the Candidate had passed the preliminary examination with an excellent grade.

The Defense was completed at 2 pm.

B. ASSESSMENT OF THE DOCTORAL DISSERTATION ELIGIBILITY

B1. Rationale for the research topic

Lifespan expectancy has been doubled in the world, since the beginning of the XX century, and so the incidence of Alzheimer's disease (AD), as the disease of the elderly, is in increase, and biomedical research in the Dementia field became priority. AD still cannot be cured, so, the risk estimation for the early illness and early detection in order to provide better life quality of the patients, are of the critical importance. It's been shown that the incidences of AD and cancer are inversely correlated. It is assumed that, in these two diseases, signal pathways are deregulated in the opposite direction, but these mechanisms have not still been elucidated. Micro RNA (miRNA) has an impact on key aspects of the pathogenesis of both, neurodegenerative diseases and cancers. The proposed research will be focused on the study of the specific circulatory miRNA levels, which are involved in the pathogenesis of both groups of the diseases, in order to find circulatory biomarker for AD, with the potential for the clinical application.

AD represents the most common cause of dementia among the older population and it is characterized by progressive memory loss and cognitive deterioration. The global trend of the increase in the number of the dementia patients is associated with the aging of the population and it is independent of the socio-economic status. According to the financial burden, it's been estimated that AD is in range with cardio-vascular diseases and carcinoma. These facts identify AD as an insufficiently recognized problem.

Currently, AD is diagnosed by: clinical and neuropsychological estimation through the specific cognitive decline pattern, neuroimaging methods that reveal atrophy or decreased metabolism of glucose in specific brain areas, so as through detection of abnormal proteins in the cerebrospinal fluid, which are typical markers of the disease. However, clinical tests have relatively low specificity, less than 70%. Magnetic resonance and positron emission tomography provide clear data for the diagnosis, but only in the advanced stage of the disease, probably, even few decades after the cascade of the pathophysiological processes has been initiated .

Besides, current treatments only alleviate symptoms, but do not have an effect on the causal mechanism, which has not yet been fully examined. So far, there is no successful treatment for AD. The progress in understanding of the AD pathophysiology in the last decade, has contributed to the development of the few therapeutic agents, designed to modify pathogenic mechanism of the disease. Although the research has come to the level of the clinical studies, not a single drug was able to make it to the market . Thus, the timely detection and the slowing down of the disease course, are of the critical importance.

All the previously specified facts, place the AD not only among the health, but also the research priorities in Biomedicine. The main focus is invention of the tests that could provide early and reliable diagnosis, so as biomarkers for the stratification of the risk for the AD. With that, up to discovery of the therapeutic solutions, the optimal follow up of the target groups could be provided, so as timely diagnosis and current treatment, and also, the survival would be prolonged and the quality of patients life improved. Apart from that, identification of the biomarker which reflects the pathophysiological mechanism of the disease, would potentially contribute to the creation of the new therapeutic modalities.

During the last few years, a significant number of the molecular markers in serum or plasma of the patients has been identified, including the miRNA. MiRNA are 19-25 nucleotides long and regulate expression and translation of the genes, thus, influence the great number of the biological functions. Namely, it's been estimated that around 1-4% of the human genome encodes the miRNA molecules, and each of them regulates more than 100 messenger RNAs (mRNA), by inhibition of the translation of specific genes, or by complete degradation of the mRNA. It is assumed, that up to 30% of all protein-coding mammalian genes, are regulated this way . At the cell level, miRNAs interfere with many processes, including cell development, proliferation and aging . Changes on the cell level, such as oxidative stress/mitochondrial dysfunction, inflammation or telomere shortening, which accelerate cell aging processes, seemed to be strongly regulated by miRNA molecules . Theories of the AD pathogenesis are based on these very processes, so the studying of the miRNA role in this disease is recognized as the innovative research direction. A number of the miRNA interactions with the key genes involved in the AD pathogenesis has already been identified using the cell and animal experimental models, so as in the post mortem brain tissue samples of the patients. More precisely, there are different theories about AD pathophysiological cascade, and most likely, pathogenic mechanisms represented by the each of one of them have some significance. Unlike the biomarkers that are examined up to now, which did not fulfill the criteria for the application in clinical practice, miRNA molecules have an impact on the key processes which connect signaling pathways represented by the different AD theories, so they could be the promising targets .

MiRNAs are detected in both, tissues and body fluids. Due to impossibility of the brain and spinal cord biopsy, their roles in the central nervous system diseases are examined through the less invasive approaches, such as the measurements of their level in the cerebrospinal fluid, serum or plasma. MiRNAs in plasma are

stable molecules, which can be identified and quantified using the method of the polymerase chain reaction (PCR). This caused a big interest for studying of their role as the diagnostic and prognostic biomarkers. However, despite the large body of published research which examined circulatory miRNAs as the biomarkers, no miRNA is introduced in clinical practice, because of the low grade of repeatability and inconsistencies in the published papers. This is most likely caused by the small number of the examinees, lack of validation cohorts and differences in the protocols for the processing of the samples. So, the new prospective studies, with the strictly defined criteria in the patients selection process, controlled and uniform protocols for the collection and processing of the samples, such as the one we propose, are necessary to adequately overcome this problem.

In the last years, there is the growing scientific evidence about the inverse correlation between AD and cancer. Epidemiological studies indicate that, the individuals suffering from cancer or with the history of that disease, have lower risk for the AD and vice versa, and for both diseases, the incidence increases exponentially with age. On the molecular level, it is known that AD is characterized by the apoptotic cell death and the cancer by the uncontrolled proliferation. It is assumed that actually, both diseases might be the reflection of the unique pathophysiological process which is connected with aging, but that the signaling pathways are inversely deregulated. Even though there is no unambiguous explanation of this phenomenon, for the individual molecules, such as miRNAs, is well known that they are among the leading regulators of the apoptosis and cycle of the cell proliferation, so they represent the key points of the pathophysiological process of the both diseases. In that context, and based on the detailed literature review, the analysis of the following miRNAs has been planned: miR-29a/b, miR-101, miR-125b, miR-146a and miR-155. It's been established that the expression of these miRNAs is changed in both, cancer and AD, that they have a role in the leading pathways of both diseases, such as inflammation, oxidative stress and innate immunity, and also in the specific processes of the abnormal protein deposits forming – amyloid plaques and neurofibrillary tangles).

B2. Aim of the research and Hypotheses

The aim of this research is the identification of the specific circulatory miRNAs, as the potential biomarkers for AD. Using miRNA for this purpose, represents an innovative approach for the stratification of the population, according to susceptibility for AD.

Hypotheses:

- The selected miRNAs, isolated from the plasma, could identify people suffering from AD through the specific pattern of expression and potentially become biomarker for AD.
- Expression level of the circulatory miRNA correlates with the level of the cognitive decline in patients with AD.
- Pattern of the selected miRNA expression in patients with cancer will confirm on the molecular level that there is an inverse correlation of the cell signaling pathways between the AD and cancer.

B3. Methodology and the research plan

This research is conducted as the part of the scientific project of the Faculty of Medicine, which is financed by the Ministry of Science of Montenegro, titled: "A new method for stratification of the risk for Alzheimer's disease in patients in Montenegro". Realization of the project is approved by the Ethical Committees of the Faculty of Medicine and the Clinical Center of Montenegro (CCM). The anticipated duration of the project is from April 1st 2019. to September 30th 2021. The research is conducted at the CCM and the Center for Scientific Research of the Faculty of Medicine, in cooperation with the Institute of the Biomembranes and Bioenergetics from Bari. The study is prospective, multidisciplinary and it predicts:

- 1). Recruitment of the patients
- 2). Clinical research
- 3). Molecular-biological research
- 4). Statistical analysis of the data

1) *Recruitment of the patients*

The study predicts involvement of the 60 examinees, divided into 3 groups:

- 1) 30 patients with AD – experimental group
- 2) 15 healthy examinees – the first control group
- 3) 15 patients with colorectal adenocarcinoma (CAC) – the second control group

Age and gender structure of the examinees in both control groups will be matched to the experimental group.

Patients will be recruited at the CCM, but also, with the help of the nongovernmental organization "Futura", a member of the Alzheimer Europe Association, which organizes counseling of the AD patients and the members of their families.

Further selection of the patients will be made according to the specific including and excluding criteria. For the group of patients with AD, the existence of the other neurological or psychiatric disease, exclude an individual from the study. Among the CAC patients, those who are treated with the therapeutic protocols which potentially influence expression of the genes and inflammatory markers, such as radio- or chemotherapy, will be excluded, but also those with clinically diagnosed hereditary colorectal adenomatous polyposis, hereditary nonpolypous CAC and history of other malignant diseases.

Healthy individuals should fulfill the following criteria: no systemic disease, no history of malignant disease, psychiatric or neurological disorders and result in a neuropsychological screening test, that corresponds to a healthy person.

For all the examinees, the excluding criteria will be alcohol or drug abuse, and each acute comorbidity will be discussed as the potential excluding criteria during the study.

In this phase, the patients or their legal representatives will be informed about the purpose and details of the research, and also, they will sign informed consent for the participation in the study.

2) *Clinical part of the research* will be conducted at CCM

During this part of the research, all the groups of the patients will fill in the unique questionnaire, in order to standardize process of the clinical interview and comparison of the results among the groups of the patients .

Also, the physical examination, laboratory and radiological tests will be conducted, according to the criteria of the National Institute on Aging and Alzheimer’s Association (NIA-AA) (Table 1). Except the key role in diagnosing, procedures of this part of the research will serve for the additional evaluation of the potential excluding criteria.

Neuropsychological testing will conduct doctors or psychologists educated and certified for the neuropsychological assessment. That way, the patients’ cognitive functions will be estimated and then, the specific neuropsychological profile for AD will be created.

Until the moment of the blood sampling, the thorough selection of the examinees will be done, so that they eventually can be included in the molecular-biological part of the research.

TEST	PURPOSE/RESULT OF THE EXPERIMENTAL PROCEDURE	GROUP OF THE EXAMINEES
Medical history	Diagnosing and/or detection of the excluding criteria	AD,CAC, control group
Physical examination	Assessment of the potentially excluding criteria and and determination of other diseases	AD, CAC, control group
Neurological examination	Exclusion of other neurological diseases	AD, control group

Peripheral blood sampling	Analyses that are of the importance in differential diagnosis of AD or for the identification of the other disease of all the patients)	AD, CAC, control group
Neuroimaging	Fulfillment of the diagnosis criteria for AD according to NIA-AA guidelines, or determination of the pathological changes which are treated as excluding criteria (c.g. chronic subdural hematoma or normal pressure hydrocephalus)	AD
Neuropsychological screening: Mini Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, depression scale	Assessment of the cognitive status of all the patients, as the criterion for the inclusion in the study; exclusion of depression, as one of the most important differential diagnostic problems.	AD, CAC, control group
Detailed neuropsychological assessment: Verbal Learning Test, Rey- Osterrieth complex figure, Verbal Fluency Test, assessment of attention and concentration, Boston Naming Test.	Diagnosis of AD and estimation of the stage of the disease.	AD

Table 1. Planned methods for the clinical part of the research.

3) *Molecular biological research* will be conducted at the Center for Scientific Research of the Faculty of Medicine.

In this part of the research, the sample of the 10ml of peripheral blood will be processed through the following experimental tasks:

1. Initial processing of the collected blood samples and the isolated plasma
2. Quantification of the specific miRNAs in plasma using the qRT-PCR method
3. Normalization of the copy numbers
4. Data analysis

The significance of the specified procedures and type of data we follow are represented in the table 2.

TEST	PURPOSE/RESULT OF THE EXPERIMENTAL PROCEDURE	GROUP OF THE EXAMINEES
Isolation of the whole miRNA from the plasma	<p>Preparing of the samples for the qRT-PCR test</p> <p>Creation of the miRNA bank for the potential future research of the complete expression profile</p>	AB, CAC, control group
Quantification of the specific miRNA using qRT-PCR method	<p>Detection of the expression level:</p> <ul style="list-style-type: none"> - miR – 29a/b - miR – 101 - miR - 125b - miR – 146a - miR - 155 	AB, CAC, control group

Table 2. Planned methods in the molecular biological part of the research

4). Statistical data analysis, preparation of the conference papers and the papers for the research journal publications

The data will be analyzed using the statistical program Graphpad. Realization of this study has already started thus, the recruitment of the patients, collection of the clinical data, so as the preparation of the samples for the molecular – biological part of the study are ongoing. The analysis of samples using the qRT-PCR method is planned for January 2021. The statistical analysis of data, preparation of publications and doctoral thesis will be conducted Till the end of 2021.

B4. Scientific contribution

Alzheimer's disease, cancer and miRNA molecules are unified into the innovative research approach which is first of its kind, and could potentially result in invention of the biomarker for AD. Namely, although there are data in the literature about particular miRNAs involved in common mechanisms of AD and cancer, these results were obtained through the research that studied cancer only or AD only. This kind of intention to stratify the population according to the risk for AD and wider context of the research with these three specific groups of patients, have not yet been published.

At the end, since there are racial and ethnic differences, not only in the susceptibility for these two diseases, but also in the expression of miRNAs, we emphasize that the research is conducted in patients in Montenegro and the research may be of particular importance for Montenegrin population.

Such a methodological research approach will enable:

- potential identification of the biomarkers for AD, through the analysis of the specific miRNA expression, in correlation with the clinical data of the selected groups of patients.
- potentially new scientific evidence about the inverse correlation of the AD and cancer on a molecular level.
- potential targets-specific miRNAs, for monitoring of the therapeutic effects.
- introduction of qRT-PCR in biomedical research, at the Center for Scientific Research of the Faculty of Medicine.
- Initiation of the creation of the miRNA bank, for the future research of the whole miRNA expression in the Montenegrin population.

B5. Financial and organizational feasibility of the research

This research is conducted as the part of the scientific project of the Faculty of Medicine, which is financed by the Ministry of Science of Montenegro, titled: "Risk stratification for progression of cancer and Alzheimer's disease in patients in Montenegro". Realization of the project is approved by the Ethical Committees of the Faculty of Medicine and the CCM. Realization of this study started on April 1st 2019 thus, the recruitment of the patients, collection of the clinical data, so as the preparation of the samples for the molecular – biological part of the study are currently ongoing. Molecular analysis of the samples is scheduled for January of 2021. The project activities are planned to be completed on September 30th 2021. Statistical analysis of the data, preparation of conference and journal publications will be conducted until then. The Doctoral Thesis will be completed until the end of 2021.

Opinion and proposal of the Committee

The PhD candidate demonstrated the competency on the subject, the potential for independent research, and successfully passed the preliminary examination.

Therefore, the Committee proposes to the Council of the Faculty of Medicine and the Senate of the University of Montenegro, to accept this report and approve the continuation of the work on the Doctoral Thesis.

Title change proposal

N/A

Proposal to change mentor and/or appoint another mentor

N/A

Planned defense of Doctoral Dissertation

Summer Semester of the 2021/22 school year

Separate opinion

There were no separate opinions

Name and surname _____



UNIVERSITY OF MONTENEGRO
FormD1: Assessment of eligibility of Doctoral Thesis and candidate

Note Fill as needed		
CONCLUSION		
The suggested topic by its content corresponds to the level of Doctoral Studies	YES	NO
The topic is an original scientific research paper, according to international criteria for the quality of the Dissertation.	YES	NO
Based on their own academic quality and acquired knowledge, with adequate mentoring the candidate can achieve the predicted goal and test the hypothesis.	YES	NO
COMMITTEE FOR THE ELIGIBILITY OF DOCTORAL THESIS AND CANDIDATE		
Miodrag Radunović, MD, PhD, Dean of the Faculty of Medicine, University of Montenegro, Montenegro (Commission president)		
Nataša Popović, MD, PhD, Associate Professor at Faculty of Medicine, University of Montenegro, Montenegro (Mentor)		
Milica Martinović, MD, PhD, Full Professor at Faculty of Medicine, University of Montenegro, Montenegro (Co-mentor)		
Elka Stefanova, MD, PhD, Full Professor at Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia (member of the Commission)		
Apollonia Tullo, PhD, Biomedical researcher at the Institute of Biomembranes and Bioenergetics, Bari, Italy (member of the Commission)	APOLLONIA TULLO 25.11.2020 20:21:13 UTC	
In Podgorica, November 12 th 2020.		DEAN

ATTACHMENT

QUESTIONS OF THE COMMISSION FOR THE ELIGIBILITY OF DOCTORAL THESIS AND CANDIDATE	
Dr. Appolonia Tullo	<p>Proposed to include the offspring of the people with AD in the study, as possibly helping tool, in detection of biomarker of the preclinical stage of the disease.</p> <p>Proposed all circulatory microRNA to be sequenced, to get complete profile of microRNA expressed in people with dementia. This could be done in a smaller subset of the patients.</p>
Prof. Dr. Elka Stefanova	Have you thought about recruiting of patients with other neurodegenerative disease (e.g. Frontotemporal dementia or Amyotrophic lateral sclerosis), as an additional control group and why it could be useful?
Prof. Dr. Nataša Popović	Why the proposed biomarkers have potential do be better than the ones that are currently in use?
QUESTIONS FROM THE AUDIENCE IN WRITTEN FORM	
(Name and surname)	There were no questions from the audience
(Name and surname)	
(Name and surname)	
SIGNIFICANT COMMENTS	
<p>The discussion is concluded with an agreement between the members of the Committee and the Candidate, that research expansion proposals, specified above, should be the subject of future joint research, potentially through bilateral projects and co-operation among above mentioned educational and research institutions in Montenegro, Serbia and Italy.</p>	