

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.09. 2019. godine, odlukom broj 9700/05-TR imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „**The relevance of omega class glutathione transferase polymorphisms and expression in development and progression of clear cell renal cell carcinoma**“ (“**Povezanost polimorfizama i ekspresije glutation transferaza klase omega sa nastankom i progresijom svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima**”), kandidata **Tanje Radić**. Mentor ove teze je **prof. dr Ana Savić-Radojević**.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Tatjana Simić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu, dopisni član Srpske akademije nauka i umetnosti
2. **Prof. dr Zoran Džamić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. **Prof. dr Marija Plješa Ercegovac**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
4. **N. Sav. dr Danijela Maksimović-Ivanić**, Institut za biološka istraživanja “Siniša Stanković”
5. **Prof. dr Ivana Stojanović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Tanje Radić je napisana na 84 strane i podeljena u poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 10 slika, 13 grafikona i 10 tabela. U poslednjem poglavlju je prikazan pregled literature citirane u doktorskoj disertaciji, koja sadrži 166 navoda. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod disertacije čini nekoliko celina. Prvi deo je posvećen glavnim epidemiološkim odlikama i prepoznatim faktorima rizika za nastanak karcinoma bubrežnog parenhima (KBP), kao i dijagnostičkom i terapijskom pristupu ovom karcinomu. Drugi deo uvoda posvećen je molekularnim karakteristikama najagresivnijeg tipa KBP, svetloćelijskog KBP, konkretno genetskim mutacijama, hromozomskim aberacijama, epigenetskim promenama, mehanizmima uključenim u regulaciju signalnih puteva preživljavanja i ćelijske smrti, kao i metaboličkim promenama koje doprinose progresiji bolesti. Opisane su i promene u redoks homeostazi tokom progresije svetloćelijskog KBP. U narednom delu, detaljno je opisana struktura, katalitičke i regulatorne uloge glutathion transferaza klase omega (GSTO). Naime, pokazano je da izoenzimi GST omega klase (GSTO1-1 i GSTO2-2) poseduju čitav spektar specifičnih aktivnosti, uključujući deglutationilišuću, dehidroaskorbat-reduktaznu i monometilarsonat reduktaznu katalitičku aktivnost. Takođe su opisane i regulatorne uloge GSTO1-1, koje uključuju modulaciju posttranslacione obrade interleukina-1 β i modulacija rijanoidnih receptora, kao i potencijalnu anti-apoptotsku ulogu. Uzimajući u obzir GSTO1-1 kao potencijalnu metu antitumorske terapije, razmotrene su i kliničke perspektive inhibitora ovog enzima. Posebna pažnja posvećena je genetskim varijacijama u okviru *GSTO1* i *GSTO2* gena i njihovoj udruženosti sa različitim nemalignim i malignim bolestima. Ukazano je na činjenicu da u literaturi nema podataka kako o ekspresiji enzima ove klase u svetloćelijskom KBP, tako ni o povezanosti polimorfizama *GSTO1* i *GSTO2* gena sa rizikom za nastanak svetloćelijskog KBP, i njihovom potencijalnom prognostičkom značaju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja genskih polimorfizama *GSTO1* (rs4925) i *GSTO2* (rs156697 i rs2297235) na rizik za nastanak svetloćelijskog KBP, nezavisno ili u kombinaciji sa poznatim faktorima rizika za KBP (pušenje, hipertenzija, gojaznost). Takođe, cilj rada je bio i da se ispita da li genski polimorfizmi *GSTO1*(rs4925) i *GSTO2* (rs156697 i rs2297235) imaju prognostički značaj kod bolesnika sa svetloćelijskim KBP. Naredni cilj rada je ispitivanje da li postoji promena ekspresija GSTO1-1 i GSTO2-2 enzima u svetloćelijskom KBP-u odnosu na okolno tkivo koje nije zahvaćeno tumorom, kao i da se ustanovi da li postoje protein:proteinske interakcije između GSTO proteina i određenih signalnih molekula MAPK i fosfoinozitol-3-kinaznog signalnog puta. Dodatni ciljevi ove studije

bili su ispitivanje povezanosti različitih genskih varijanti *GSTO1* i *GSTO2* sa oksidativnim oštećenjem DNK i korelacije ekspresije *GSTO1* proteina sa aktivacijom interleukina-1 β u tumorskom tkivu svetloćelijskog KBP, kao i fosforilacioni status signalnih molekula MAP-kinaznog i fosfatidilinozitol-3-OH kinaznog puta u tumorskom tkivu svetloćelijskog KBP.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je izvedena studija slučajeva i kontrola (engl. *case-control* study) u koju je bilo uključeno 239 bolesnika sa svetloćelijskim KBP, lečenih na Klinici za urologiju, Kliničkog centra Srbije, kao i 350 uparenih kontrola, bez prethodne dijagnoze malignih oboljenja, koji su lečeni u istom kliničkom centru. Za procenu uticaja *GSTO* polimorfizama na nivo pokazatelja oksidativnog oštećenja DNK (8-OHdG) kod pacijenata sa svetloćelijskim KBP, kao i na preživljavanje ovih pacijenata, izvedena je studija slučajeva (engl. “*case-only*”). Za određivanje ekspresije *GSTO1* i *GSTO2* proteina, kao i signalnih molekula MAPK i fosfatidilinozitol-3-OH kinaznog puta, 30 uzoraka tumorskog tkiva i susednog netumorskog tkiva bubrega je prikupljeno tokom radikalne nefrektomije pacijenata sa svetloćelijskim KBP. Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji i u skladu sa pravilima Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (odluke od 13.10.2011, broj 29/X-3 i 6.7.2017, broj 29/VII-14).

U ovom delu disertacije detaljno je opisana metodologija ispitivanja koja podrazumeva određivanje *GSTO* polimorfizama analizom reakcije lančanog umnožavanja (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), i to kvantitativnog PCR-a (engl. *qPCR*) korišćenjem *TaqMan SNP Genotyping* eseja. Rizik za nastanak svetloćelijskog KBP procenjivan je logističkom regresionom analizom, na osnovu veličine i značajnosti odnosa šansi (engl. *odds ratio*, OR) sa intervalom poverenja od 95% (IP 95%). Prediktivna vrednost *GSTO* genskih varijanti je procenjivana *Cox* regresionim analizom, dok je *Kaplan-Meier* metod korišćen za utvrđivanje razlika u preživljavanju. Nivoi produkata oksidativnog oštećenja DNK (8-OHdG) u plazmi učesnika studije, kao i nivoi pro-interleukina-1 β i interleukina-1 β u tumorskom tkivu svetloćelijskog KBP, određivani su metodom enzimskog imunoeseja (engl. ELISA), koja je detaljno opisana. Opisana je i metoda *Western blota* za određivanje nivoa ekspresije *GSTO1* i *GSTO2* proteina, kao i fosforilacionog statusa signalnih molekula MAPK i fosfatidilinozitol-3-OH kinaznog puta. Interakcija između *GSTO1* proteina i određenih signalnih molekula MAP-kinaznog i fosfoinozitol-3-kinaznog signalnog puta u uzorcima tumorskog tkiva pacijenata sa svetloćelijskim KBP određivana je primenom metode imunoprecipitacije.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Ova studija je pokazala udruženi efekat GSTO polimorfizama na rizik za nastanak svetloćelijskog KBP. Naime, dobijeni rezultati ukazuju da je haplotip H2, koji predstavlja sva tri GSTO varijantna alela, povezan sa povećanim rizikom za nastanak svetloćelijskog KBP. Takođe, rizik za nastanak svetloćelijskog KBP povećan je kod pušača, nosilaca varijantnog *GSTO2**G/G (rs156697) genotipa. Pored toga, pokazana je i prognostička uloga *GSTO1* polimorfizma. Naime, *GSTO1**CC genotip je udružen sa gorom postoperativnom prognozom pacijenata muškog pola sa svetloćelijskim KBP. Dalje, pokazana je povećana ekspresija GSTO1-1 i GSTO2-2 enzima u tumorskom u poređenju sa netumorskim tkivom, koja može doprineti narušenoj redoks homeostazi i progresiji tumora. Takođe, pokazano je da različiti efektorski signalni molekuli MAPK (mitogenom-aktivirane proteinske kinaze) i fosfoinozitol-3-kinaznog signalnog puta koimunoprecipitiraju sa GSTO1 u uzorcima tumorskog tkiva pacijenata sa svetloćelijskim KBP. Može se pretpostaviti da je deglutationilišuća aktivnost GSTO1-1 u osnovi mehanizma kojim se objašnjava povećana ekspresija ovog enzima u progresiji svetloćelijskog KBP.

Bibliografija sadrži listu od 166 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Nosioci sva tri varijantna genotipa bili su u 3 puta većem riziku od nastanka svetloćelijskog KBP (95%CI=1,08-6,10; p=0,033). Ova povezanost je dodatno potvrđena na nivou analize haplotipa. Nosioci haplotipa H2, koji je predstavljen varijantnim *GSTO1**A (rs4925), *GSTO2**G (rs156697) i *GSTO2**G (rs2297235) alelima, imali su najveći rizik za nastanak svetloćelijskog KBP (OR=1,46; 95%CI=1,02-2,09; p=0,041), ukazujući na potencijalnu ulogu ovih varijantnih alela na podložnost za nastanak svetloćelijskog KBP. Analiza interakcije genotipova i faktora spoljašnje sredine ukazala je da su pušači nosioci *GSTO2**G (rs156697) varijantnog genotipa u većem riziku od nastanka svetloćelijskog KBP u poređenju sa nepušačima nosiocima bar jednog referentnog alela (OR=2,44; 95%CI=1,04-5,71; p=0,040). Pokazana je udruženost *GSTO2* polimorfizma u 5' netranslatiranom regionu gena i nivoa 8-OHdG (p=0,042). Nakon sedmogodišnjeg praćenja preživljavanja pacijenata sa svetloćelijskim KBP, pokazano je

da *GSTO1*CC* genotip može biti prediktor kraćeg preživljavanja kod muškaraca sa svetloćelijskim KBP ($p=0,049$). Pored toga, multivarijantna Cox regresiona analiza je pokazala da su muškarci, nosioci *GSTO1*CC* genotipa imali statistički značajno veći rizik od smrtnog ishoda u poređenju sa nosiocima *GSTO1*A* alela ($HR=1,89$; $95\%CI=1.04-3,42$; $p=0,037$). Pored povećane ekspresije *GSTO1-1* i *GSTO2-2* u tumorskom tkivu ($p=0,002$; $p=0,007$; redom), uočena je različita ekspresija ova dva izoenzima kod pacijenata sa ranim stadijumom bolesti u odnosu na kasni stadijum bolesti ($p<0,050$). Ekspresija fosforilisanih nizvodnih efektorskih signalnih molekula Akt/MAPK signalnog puta (RSK1p90 (pS380), Akt (pS473) i ERK1/2 (pY204/187)) je takodje bila povišena u tumorskom u poređenju sa netumorskim tkivom. Šta više, nadjena je interakcija *GSTO1-1* sa većinom ispitivanih nizvodnih efektorskih signalnih molekula, osim sa ERK1/2 molekulom.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Iako je ispitivana povezanost *GSTO1* i *GSTO2* polimorfizama sa rizikom za nastanak različitih kancera, ovi polimorfizmi nisu do sada ispitivani u KBP. Naime, pokazana je značajna povezanost polimorfizma *GSTO1* rs4925 sa akutnom dečjom limfoblastnom leukemijom (Pongstaporn i sar, 2009), hepatocelularnim karcinomom, holangiokarcinomom (Marahatta i sar, 2006) i nesitnoćelijskim karcinomom pluća (Ada i sar, 2013). Pored dokazane povezanosti *GSTO1* rs4925 varijantnog alela sa rizikom za nastanak različitih kancera, *GSTO1*A/A* varijantni genotip se povezuje sa manjom agresivnošću skvamoznog karcinoma glave i vrata (Sanguansin i sar, 2012). Postoje indicije da *GSTO2*A424G* polimorfizam (rs156697) povećava rizik za nastanak karcinoma jajnika, ali ova asocijacija nije bila statistički značajna (Pongstaporn i sar, 2006). Nekoliko studija se bavilo ispitivanjem mogućeg uticaja *GSTO* polimorfizama na podložnost za nastanak karcinoma mokraćne bešike. Wang i saradnici (2009) su pokazali da nosioci *GSTO2*G/G* genotipa (rs2297235) imaju značajno veći rizik za nastanak karcinoma mokraćne bešike, kao i nosioci haplotipa koji čine *GSTO1*C wild-type* (rs4925), *GSTO2*G* varijantni (rs156697) i *GSTO2*G* varijantni (rs2297235) aleli. Dve studije povezuju *GSTO2*G/G* genotip sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma mokraćne bešike (Djukic i sar, 2015, Lesseur i sar, 2012). Rezultati Djukić i saradnika (2015), takodje su potvrdili uticaj haplotipa *GSTO1*C* (rs4925)/*GSTO2*G* (rs156697) na povećan rizik za nastanak karcinoma mokraćne bešike. Zanimljivo je da postoje podaci o povezanosti *GSTO2*A/A wild-type* genotipa

(rs156697) sa povišenim rizikom za nastanak kolorektalnog kancera u porodicama sa pozitivnom porodičnom anamnezom kancera (Masoudi i sar, 2011) i protektivnoj ulozi *GSTO2**G/G varijantnog genotipa (rs156697) u podložnosti za nastanak kancera želuca (Masoudi i sar, 2009). Podaci o uticaju GSTO polimorfizama na podložnost kanceru dojke su protivrečna (Andonova i sar, 2010, Marahatta i sar, 2006, Olsen i sar, 2008). Nedavno izvedena meta-analiza Xu i saradnika (2014) sa ciljem da ispita značaj GSTO polimorfizama u podložnosti za nastanak kancera, zaključila je da *GSTO2* rs156697 polimorfizam može biti povezan sa većim rizikom za nastanak kancera dojke.

Doktorska disertacija Tanje Radić predstavlja prvo sveobuhvatno istraživanje značaja polimorfizama i ekspresije GST klase omega u svetloćelijskom KBP. Ispitivana je moguća uloga *GSTO1* (rs4925) i *GSTO2* (rs156697 i rs2297235) polimorfizama kao determinanti rizika i postoperativne prognoze kod pacijenata sa svetloćelijskim KBP. Ispitivana je i ekspresija proteina *GSTO1-1* i *GSTO2-2*, kao i fosforilacioni status PI3K/Akt/mTOR i Raf/MEK/ERK signalnih puteva. Predmet istraživanja je bila i moguća interakcija *GSTO1-1* proteina sa signalnim molekulima za koje se zna da su regulisani glutationilacijom.

Rezultati ove studije su pokazali da nosioci kombinovanih *GSTO1* (rs4925) i *GSTO2* (rs156697 i rs2297235) varijantnih genotipova imaju 2,6 puta veći rizik za nastanak svetloćelijskog KBP u poređenju sa nosiocima kombinovanih *wild-type* genotipova. Iako *GSTO2* rs156697 polimorfizam povećava rizik za nastanak svetloćelijskog KBP, statistička značajnost je postignuta tek kada je polimorfizam analiziran u kombinaciji sa *GSTO1* rs4925 polimorfizmom ili pušačkim statusom. S obzirom na potvrđenu neravnotežu vezanosti GSTO gena, ispitan je i mogući uticaj *GSTO1* i *GSTO2* haplotipova na podložnost za nastanak svetloćelijskog KBP. Pokazano je da nosioci H2 haplotipa koji podrazumeva varijantne *GSTO1**A (rs4925), *GSTO2**G (rs156697) i *GSTO2**G (rs2297235) alele, imaju 1,5 puta su veći rizik za nastanak sKBP u poređenju sa nosiocima H1 haplotipa koji podrazumeva sva tri referentna alela. Naime, prisustvo H2 haplotipa koji sa sobom nosi nižu deglutationilišuću i dehidroaskorbat-reduktaznu aktivnost, može biti osnova za narušenu redoks homeostazu i uticati na podložnost za nastanak svetloćelijskog KBP.

Koncentracija 8-OHdG u plazmi, kao biomarkera oksidativnog oštećenja DNK, stratifikovanog prema *GSTO1* i *GSTO2* genotipovima kod pacijenata sa svetloćelijskim KBP je statistički značajno veća kod nosioca *GSTO2**G/G varijantnog genotipa (rs2297235) u poređenju

sa nosiocima referentnog alela. Ovakvi rezultati su u skladu sa ranijim istraživanjem Savic-Radojevic i saradnika (2013) koje je pokazalo više nivoe 8-OHdG kod pacijenata sa karcinomom mokraćne bešike koji su nosioci *GSTM1*-nultog i *GSTT1*-aktivnog genotipa, za koje je poznato da doprinose smanjenom antioksidativnom kapacitetu.

Ispitivanjem uloge interakcije gena i sredinskih faktora u nastanku svetloćelijskog KBP, rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da su pušači sa varijantnim *GSTO2* rs156697 genotipom pod većim rizikom u odnosu na nepušače nosioce bar jednog referentnog alela. Pretpostavka je da pušenje, kao značajan izvor reaktivnih kiseoničnih vrsta (Valavanidis i sar, 2009), doprinosi podložnosti svetloćelijskom KBP kod nosioca varijantnog *GSTO2* genotipa. Što se tiče drugih faktora rizika koji se povezuju sa KBP, kao što su hipertenzija i gojaznost, ova studija ne ukazuje na udruženi efekat GSTO genotipa i pomenutih faktora rizika u nastanku svetloćelijskog KBP.

Pored uticaja GSTO polimorfizama na rizik za nastanak KBP, rezultati ove doktorske disertacije po prvi put govore i o značajno kraćem postoperativnom preživljavanju muškaraca koji su nosioci *GSTO1**C/C referentnog genotipa u poređenju sa muškim nosiocima bar jednog varijantnog alela. Takođe, u analizi uticaja GSTO polimorfizama na rizik za smrtni ishod, korigovano poznatim prognostičkim faktorima za KBP, pokazano je da je *GSTO1**C/C referentni genotip nezavisni prediktor veće smrtnosti među muškarcima sa svetloćelijskim KBP. Zanimljivo je da nije pronađen značajan uticaj ispitivanih polimorfizama na postoperativnu prognozu i rizik za smrtni ishod kada je analizirana čitava grupa pacijenata sa KBP. S obzirom na to da muškarci češće oboljevaju od KBP, kao i da postoje razlike u modulirajućem uticaju faktora rizika na nastanak KBP između muškaraca i žena (Hsieh i sar, 2017), određeni mehanizmi progresije bolesti bi mogli biti različiti u ove dve populacije. Moguće objašnjenje prognostičkog značaja polimorfizma *GSTO1* u KBP mogla bi biti uloga GSTO1 u modulaciji posttranslacione obrade interleukina-1 β (Laliberte i sar, 2003), imajući u vidu uticaj interleukina-1 β na progresiju KBP kroz stimulaciju invazivnosti tumorskih ćelija (Petrella i Vincenti, 2012).

Drugi deo rezultata ove doktorske disertacije usmeren je na rasvetljavanje mogućih molekularnih mehanizama koji su u osnovi uloge GST klase omega u progresiji svetloćelijskog KBP. Prvi put je pokazana povećana ekspresija GSTO1-1 i GSTO2-2 u tumorskom tkivu u poređenju sa okolnim tkivom, kao i promena ekspresije ovih proteina tokom progresije tumora. Povećana ekspresija GSTO1-1 pronađena je i u drugim tumorima, uključujući karcinom

mokraćne bešike (Djukic i sar, 2017), pankreasa (Chen i sar, 2009), jajnika (Urzua i sar, 2006, Yan i sar, 2007) i adenokarcinoma jednjaka (Li i sar, 2014). Smanjenje ekspresije GSTO1-1 i GSTO2-2 proteina tokom progresije svetloćelijskog KBP očekivano je s obzirom na poznate složene promene redoks homeostaze kojima je pridruženo i smanjenje nivoa enzima uključenih u metabolizam glutationa (Lusini i sar, 2001, Pljesa-Ercegovac i sar, 2008).

Rezultati ove studije potvrdili su konstitutivnu aktivaciju dva važna signalna puta preživljavanja, PI3K/Akt/mTOR i Raf/MEK/ERK, u svetloćelijskom KBP (Wu i sar, 2019). Naime, pokazana je povećana ekspresija Akt1 fosfo-S473, RPS6 fosfo-S235/236, ERK1/2 fosfo-Y204/197 i p90RSK fosfo-S380, efektora ovih puteva preživljavanja, u tumorskom tkivu svetloćelijskog KBP. Prvi put je dokazana interakcija GSTO1 proteina sa Akt (ukupnim, fosfo-S473 i fosfo-T308), RPS6 fosfo-S235/236 i p90RSK fosfo-S380, što je uskladu sa prethodnim istraživanjima koja su pokazala uticaj GSTO1 na aktivaciju puteva preživljavanja (Akt i ERK1/2) i inhibiciju apoptotskog puta (JNK1) (Piaggi i sar, 2010).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. **Radic TM**, Coric VM, Pljesa-Ercegovac MS, Basta-Jovanovic GM, Radojevic-Skodric SM, Dragicevic DP, Matic MG, Bogdanovic LjM, Dzamic ZM, Simic TP, Savic-Radojevic AR. Concomitance of Polymorphisms in Glutathione Transferase Omega Genes Is Associated with Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 246 (1): 35-44. (M22, IF:1,584)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "THE RELEVANCE OF OMEGA CLASS GLUTATHIONE TRANSFERASE POLYMORPHISMS AND EXPRESSION IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA" ("POVEZANOST POLIMORFIZAMA I EKSPRESIJE GLUTATION TRANSFERAZA KLASSE OMEGA SA NASTANKOM I PROGRESIJOM SVETLOĆELIJSKOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA") kandidata Tanje Radić, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge polimorfizama glutation transferaza klase omega u proceni rizika za nastanak svetloćelijskog KBP, kao i njihove uloge u proceni postoperativne prognoze pacijenata sa svetloćelijskim KBP. Po prvi put je ispitivana i ekspresija ovih enzima u tumorskom i netumorskom tkivu svetloćelijskog KBP. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu

poslužiti boljem razumevanju mehanizama koji se nalaze u osnovi nastanka i progresije svetloćelijskog KBP, i samim tim biti korisni za dalja istraživanja u ovoj oblasti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Tanje Radić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 25.9.2019. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Tatjana Simić

Mentor:

Prof. dr Ana Savić-Radojević

Prof. dr Zoran Džamić

Prof. dr Marija Plješa Ercegovac

N. Sav. dr Danijela Maksimović-Ivanić

Prof. dr Ivana Stojanović
