

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовано комисију: На седници одржаној 27.06.2022. године Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду именовало је Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Наташе Николић.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. проф. др Петровић Владимир	Редовни професор	Епидемиологија; 22.04.2020. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		Председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. др сци. вет. мед. Петровић Тамаш	Научни саветник	Микробиологија и заразне болести; 28.04.2016. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Научни институт за ветеринарство „Нови Сад“		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. доц. др Медић Деана	Доцент	Медицинска микробиологија; 08.07.2019. године
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Наташа, Милорад, Николић		
2. Датум рођења, општина, држава: 26.08.1978. године, Нови Сад, Р. Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Интегрисане академске студије медицине, доктор медицине		
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. година; Јавно здравље		

### III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Одређивање експресије Е6 и Е7 гена као показатеља онкогене активности високоризичних типова хуманих папилома вируса у цервикалним интраепителним лезијама

### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

У циљу одређивања експресије гена Е6 и Е7 као показатеља онкогене активности високоризичних ХПВ, генотипизацијом (ДНК тест) су првенствено утврђени најчешћи генотипови код жена Јужнобачког округа на узорку од 365 цервикалних брисева. Анализирана је дистрибуција најчешћих ХПВ генотипова према цитологији и узрасним категоријама пацијенткиња. Онкогена активност је испитана применом иРНК теста, којим су детектовани транскрипти онкогена Е6 и Е7 најзаступљенијих високоризичних ХПВ. Клиничке карактеристике иРНК теста евалуиране су проценом и поређењем са ДНК тестом. Утврђен је значај релевантних фактора ризика и процењен је степен јачине њиховог утицаја за настанак и прогресију цервикалне интраепителне лезије. Добијени резултати поменутих анализа употребљени су у циљу конструисања предиктивног модела за идентификовање потенцијалног биомаркера као најјачег предиктора за настанак сквамозних интраепителних лезија цервикса. Додатно је извршена процена појединих демографских фактора и бихејвиоралних образаца за које је познато да утичу на стицање и перзистирање вирусне инфекције. Докторска дисертација под насловом „Одређивање експресије Е6 и Е7 гена као показатеља онкогене активности високоризичних типова хуманих папилома вируса у цервикалним интраепителним лезијама“ написана је на 175 страна и подељена у 8 поглавља: Увод (стр. 1–51), Циљеви (стр. 52–53), Материјал и методе (стр. 54–64), Резултати (стр. 65–104), Дискусија (стр. 105–132), Закључци (стр. 133–135), Литература (стр. 136–162), Прилози (стр. 163–175).

Докторска дисертација садржи 11 слика, 33 табеле, 10 графикона, 6 прилога и 365 литературних навода. Након поглавља Прилози, следи Листа скраћеница, Листа слика, Листа табела, Листа графикона и План третмана података.

### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је прецизно и јасно формулисан, указује на њен садржај и у складу је са циљевима истраживања.

Уводно разматрање укратко описује предмет истраживања докторске дисертације. Поглавље **Увод** подељено је на десет потпоглавља и у њима је приказан преглед литературе који се односи на проблематику истраживања. У прва четири потпоглавља дат је детаљан опис карактеристика, класификације, животног циклуса и онкогеног потенцијала високоризичних генотипова ХПВ. Наредна потпоглавља описују улогу ХПВ у онкогенези цервикалног епитела, имунски одговор током инфекције, као и факторе ризика који доприносе настанку преканцерозних лезија и карцинома цервикса. Даље се наводе подаци који се односе на значај молекуларних метода за детекцију ХПВ инфекције, и њихову улогу у њеној превенцији и терапији. Наведена су епидемиолошка истраживања која указују да карцином грлића материце узрокован перзистентном ХПВ инфекцијом представља глобални јавно здравствени проблем, укључујући и нашу земљу што наглашава неопходност и сврсисходност истраживања онкогеног потенцијала овог вируса.

*Комисија сматра да је у Уводном делу адекватно приказан преглед досадашњих сазнања у вези са темом докторске дисертације. Доступним литературним подацима су потврђени интерес и потреба за испитивањем онкогеног потенцијала високоризичних генотипова ХПВ.*

**Циљеви истраживања** су концизно дефинисани, одговарају пријављеној тематици дисертације и односе се на: утврђивање онкогене активности три најчешће дијагностикована високоризична ХПВ, одређивањем иРНК Е6 и Е7 онкопротеина у узорцима цервикалних брисева; упоређивање онкогене активности три најчешће дијагностикована високоризична ХПВ у односу на степен тежине цервикалне интраепителне лезије (*NILM, ASCUS, LSIL, HSIL*); као и међусобно упоређивање онкогене активности три најчешће дијагностикована високоризична ХПВ у узорцима цервикалних брисева; потом су поређене клиничке карактеристике тестова за детекцију ХПВ и њихове онкогене активности у циљу процене прогресије цервикалне интраепителне лезије; као и утврђивање предиктивног потенцијала појединих фактора ризика за вероватноћу настанка високостепене интраепителне лезије цервикса.

*Циљеви истраживања су прецизно дефинисани, конципирани у складу са садржајем дисертације и у потпуности су реализовани.*

Поглавље **Материјал и методе** пружа прецизне информације о узорцима, лабораторијским и статистичким методама. Истакнуто је да истраживање има одобрења од стране Комисије за етичност клиничких испитивања на човеку Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду и Етичког одбора Института за јавно здравље Војводине, уз навођење бројева одлука које садрже дозволе. Ово поглавље садржи осам потпоглавља. Прво потпоглавље представља опис и задате критеријуме за укључивање клиничких узорака у истраживање. Друго потпоглавље представља преглед и порекло коришћених хемикалија. У наредна два потпоглавља описан је поступак обраде добијених цервикалних брисева као и начин груписања у односу на степен тежине цервикалне интраепителне лезије. Доказивање и генотипизација високоризичних ХПВ детаљно су описани у петом потпоглављу, док је доказивање иРНК Е6/Е7 високоризичних ХПВ наведено у шестом потпоглављу. У потпоглављу седам дат је опис упитника употребљеног за анализирање демографских података и фактора који доприносе настанку цервикалних интраепителних лезија. Статистичке методе коришћене за обраду добијених података описане су у последњем потпоглављу.

*Комисија је констатовала да су изабрани материјал и методе адекватни за добијање валидних резултата, детаљно су описани и одговарају постављеним циљевима истраживања. Изабране методе статистичке обраде података су одговарајуће и примерене су типу анализираних података.*

Поглавље **Резултати** обухвата четири целине у којима приказ резултата прати обраду и анализу података неопходних за реализацију циљева истраживања. Детерминисана је заступљеност појединачних и удружених ХПВ инфекција, генотипска дистрибуција најзаступљенијих високоризичних ХПВ према цитолошком налазу и узрасним групама у популацији жена Јужнобачког округа. Анализирана је онкогена активност, доказивањем иРНК Е6 и Е7 ХПВ 16, 31, 33 и 51 у односу на генотип, цитолошки налаз и узрасну категорију пацијенткиња. Потом је евалуиран тест за одређивање онкогене активности при чему су одређене клиничке карактеристике овог теста. Након тога је испитана експресија гена Е6 и Е7 као показатеља онкогене активности високоризичних ХПВ, анализом циклуса у којима амплификационе криве достижу прагови ниво флуоресценције током *PCR* реакције. У наставку резултата извршена је компарација тестова за детекцију високоризичних ХПВ и њихове онкогене активности у циљу процене прогресије цервикалне интраепителне лезије. У коначном делу резултата дефинисан је финални модел са свим предикторима који показује јачину потенцијала испитаних фактора, односно, биомаркера за настанак високостепених интраепителних лезија грлића материце у жена са перзистентном ХПВ инфекцијом. Додатно је извршена процена појединих демографских фактора и фактора ризика за које је познато да утичу на стицање и перзистирање вирусне инфекције. Сви резултати су поткрепљени одговарајућим табелама и/или графиконима.

*Комисија сматра да су изнети резултати оригинални, јасни и свеобухватни уз одговарајуће табеларне и/или графичке приказе, те да су оправдали остваривање постављених циљева истраживања.*

У оквиру поглавља **Дискусија** кандидаткиња је критички сагледала добијене резултате истраживања у светлу досадашњих литературних података о заступљености високоризичних ХПВ и њихове онкогене активности. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидаткиња систематично дискутује и јасно тумачи сваку целину из поглавља Резултати. Дискутовани су резултати о заступљености појединачних и удружених ХПВ инфекција, дистрибуцији најзаступљенијих генотипова ХПВ у односу на цитолошки налаз и узраст у популацији жена Јужнобачког округа. Потом су дискутовани резултати онкогене активности ХПВ 16, 31, 33 и 51 у односу на цитолошке налазе и узрасне категорије пацијенткиња. Даље су дискутовани резултати компарације тестова за детекцију ХПВ и њихове онкогене активности у циљу процене прогресије цервикалне интраепителне лезије. Затим је дискутован конструисан предиктивни модел у циљу идентификовања потенцијалног биомаркера као најјачег предиктора за настанак сквамозних интраепителних лезија цервикса високог степена и у том контексту је предложен алгоритам за даља

истраживања у циљу побољшања праћења тока ХПВ 16 узроковане инфекције увођењем иРНК Е6 и Е7 теста. На крају су дискутовани резултати добијене процене утицаја појединих фактора ризика за које се наводи да утичу на стицање и перзистирање ХПВ инфекције.

*Комисија констатује да је дискусија прецизна и свеобухватна, написана на адекватан начин. Резултати су јасно и систематично дискутовани уз критички осврт на актуелне литературне податке, што значајно доприноси научној вредности ове дисертације.*

**Закључци** дисертације су проистекли из добијених резултата истраживања и представљени су на прецизан и јасно формулисан начин. Истакнут је њихов апликативни значај и потенцијална примена у будућности. Изнети закључци одговарају постављеним циљевима истраживања докторске дисертације.

*Комисија сматра да су изведени закључци јасни, поуздани, научно засновани и у складу са постављеним циљевима и добијеним резултатима истраживања.*

**Литература** дисертације је цитирана на одговарајући начин. Изабрани литературни наводи су адекватни и одговарају тематици дисертације.

*Комисија сматра да су литературни наводи адекватно одабрани, актуелни и у складу са проблематиком истраживања. На основу одабраних референци Комисија закључује да кандидаткиња одлично познаје област и предмет истраживања докторске дисертације.*

## **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

Kovacevic G, Milosevic V, **Nikolic N**, Patric A, Dopudj N, Radovanov J, et al. The prevalence of 30 HPV genotypes detected by EUROArray HPV in cervical samples among unvaccinated women from Vojvodina province, Serbia. PLoS One. 2021;16(4):1–13, e0249134. M22; IF 3,240

Kovacevic G, Milosevic V, Knezevic P, Knezevic A, Knezevic I, Radovanov J, **Nikolic N**, et al. Prevalence of oncogenic Human papillomavirus and genetic diversity in the L1 gene of HPV16 HPV 18 HPV31 and HPV33 found in women from Vojvodina Province Serbia. Biologicals. 2019; 58:57–63. M23; IF 1,960 (2018)

Kovacevic G, **Nikolic N**, Jovanovic-Galovic A, Hrnjakovic-Cvjetkovic I, Vuleta D, Patric A, et al. Frequency of twelve carcinogenic human papilloma virus types among women from the South Backa region, Vojvodina, Serbia. Turkish J Med Sci. 2016;46(1):97–104. M23; IF 0,710

**Nikolic N**. Prevalence and genotypic distribution of high-risk HPV in the female population in Vojvodina (2011–2021). Immunisation Today and Tomorrow; 2022 April 26–29; Petrovac, Montenegro. M31

**Nikolic N**, Strbac M, Dopudj N, Basica B, Ristic M, Petrovic V. Prevalence and genotype distribution of high-risk HPV infection in ten-year period in Vojvodina, Serbia. Eurogin 2022: International Multidisciplinary HPV Congress; 2022 April 10–12; Dusseldorf, Germany. Poster No. 3413. p. 49. M34

Mandic A, **Nikolic N**. Prevalenca HPV tipova u kohorti populacije Vojvodine u periodu 2017–2021 - rezultati jedne ustanove. Prvi regionalni simpozij o prevenciji, dijagnostici i tretmanu premalignih promjena na grlicu materice. 2022 Maj 5–7; Tuzla, Federacija Bosne i Hercegovine. M31

Milosevic V, Mandic A, Kovacevic G, **Nikolic N**, Petrovic V. Prevalence of HPV types among women in Vojvodina - Distribution of HPV among healthy population. Eurogin 2019: International Multidisciplinary HPV Congress; 2019 December 4–7; Monaco, Monaco. Poster No. 0168. p. 19. M34

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

Јасно су изведени следећи закључци истраживања:

- Највећи удео ХПВ инфекција код жена Јужнобачког округа изазван је високоризичним генотиповима 16, 31, 33, 51 који су у више од половине испитаних случајева онкогено активни.
- Доминантан високоризични генотип је ХПВ 16 који је онкогено активан код сваке треће испитане жене, потом следи ХПВ 31 који је онкогено активан код сваке пете, док су ХПВ 33 и 51 онкогено активни код скоро сваке десете пацијенткиње.
- Укупна онкогена активност испитаних генотипова ХПВ расте са порастом степена тежине цервикалне интраепителне лезије.
- Онкогено активан ХПВ 16 се најчешће детектује у високостепеним интраепителним цервикалним лезијама. Насупрот томе, заступљеност онкогено активног ХПВ 31 се најмање детектује у високостепеним лезијама, док је заступљеност ХПВ 33 и 51 ниска и није сразмерна степену тежине цервикалне лезије.
- Појединачни генотипови испитаних високоризичних ХПВ су носиоци онкогене активности детектоване у удруженим инфекцијама.
- Заступљеност ХПВ инфекције је обрнуто пропорционална узрасту пацијенткиња Јужнобачког округа што указује да је регресија инфекције доминантан процес који је у складу са адекватним имунским одговором организма.
- Присуство високоризичног генотипа ХПВ 16 не зависи од узраста, али његова онкогена активност расте са узрастом за разлику од високоризичних ХПВ 31 и 33. Заступљеност и онкогена активност високоризичног ХПВ 51 су пропорционални узрасту.
- Већа специфичност и позитивна предиктивна вредност иРНК теста у односу на ХПВ ДНК тест указује на већу вероватноћу детекције перзистентне ХПВ инфекције приликом његове употребе.
- Онкогена активност најчешће детектованих високоризичних ХПВ има предиктивни потенцијал у процени настанка високостепене лезије цервикалног епитела. Биомаркери са најјачим предиктивним вредностима за настанак ових лезија су онкогена активност ХПВ 16 и узраст пацијенткиња.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Мишљење Комисије је да су резултати истраживања у оквиру докторске дисертације приказани и интерпретирани на систематичан, јасан и прикладан начин, као и да су организовани у логичне целине. Дисертација је урађена у складу са принципима научно-истраживачког рада. Детаљном дискусијом резултати су објективно и критички упоређени са резултатима других аутора. Изведени закључци дају директне одговоре на постављене циљеве докторске дисертације.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

Тестирањем на плагијаризам помоћу програмског пакета *iThenticate* (<https://www.ithenticate.com/>), утврђен је проценат преклапања од 7%. Увидом у Извештај о тестирању на плагијаризам Комисија констатује да је кандидаткиња адекватно цитирала коришћену литературу.

## **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?  
Комисија оцењује да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе? Комисија оцењује да дисертација садржи све битне елементе.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци? Докторска дисертација је оригиналан допринос науци јер се истраживање онкогене активности високоризичних генотипова ХПВ, доказивањем иРНК онкогена Е6 и Е7, први пут спровело у нашој средини што је омогућило стицање увида у онкогену активност најзаступљенијих високоризичних ХПВ на подручју Јужнобачког округа. Допринос се огледа и у идентификацији потенцијалних биомаркера и именовању најјачег предиктора за настанак сквамозних интраепителних лезија цервикса високог степена и у том контексту је предложен алгоритам за даља истраживања у циљу побољшања праћења тока ХПВ 16 узроковане инфекције увођењем иРНК Е6 и Е7 теста. Резултати овог истраживања би могли да допринесу идентификацији пацијенткиња са потенцијално прогресивном ХПВ инфекцијом у циљу пружања ефикасније здравствене заштите на сва три нивоа. На основу наведеног Комисија сматра да су у оквиру докторске дисертације присутни сви елементи оригиналног научно-истраживачког рада.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања? Недостаци дисертације нису уочени. Величина испитиваног узорка је задовољавајућа, док је анализа добијених резултата и података вршена одговарајућим статистичким методама. Кандидаткиња је направила осврт на могућа ограничења добијених резултата у дискусији и тиме показала непристрасност током тумачења истих.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p>
<p>а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана; б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени); в) да се докторска дисертација одбије.</p>

Место и датум:

Нови Сад, 01.07.2022. године

1. проф. др Владимир Петровић,  
редовни професор, председник
2. др сци. вет. мед. Тамаш Петровић,  
научни саветник, члан
3. доц. др Деана Медић, доцент, члан

**НАПОМЕНА:** Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.