

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.04.2022. godine, broj 11/V-2/3-JББ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ Utvrđivanje povezanosti infekcija onkogenim virusima i HLA-G polimorfizama u etiologiji karcinoma glave i vrata“**

kandidata dr Ljiljane Božić, zaposlene na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci. Mentor je prof. dr Aleksandra Knežević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tanja Jovanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milovan Dimitrijević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji
3. Prof. dr Branka Popović, profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu
4. Doc. dr Ana Banko, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Aleksandra Šmitran, profesor Medicinskog fakulteta u Banjaluci

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 dr Ljiljane Božić napisana je na ukupno 111 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura,. U disertaciji se nalazi ukupno 42 tabele, 10 grafikona i 19 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, dva priloga i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta su karcinomi glave i vrata, koji su tipovi karcinoma glave i vrata, njihova lokalizacija i simptomatogija osoba sa karcinomima glave i vrata. Navedene su epidemiološke karakteristike kao i klasifikacija karcinoma glave i vrata. Opisana su dosadašnja saznanja o multifaktorijalnoj etiologiji karcinoma glave i vrata, sa posebnim osvrtom na ulogu onkogenih virusa i to humanih papiloma virusa (HPV), Epstein-Barr virusa (EBV) i BK i JC poliomavirusa (BKV i JCV) u nastanku skvamocelularnog karcinoma glave i vrata (engl. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC*). Detaljno su prikazane

morfološke karakteristike navedenih virusa, njihov životni ciklus kao i mehanizmi kancerogeneze, kao i mogući značaj koinfekcije sa dva ili više onkogenih virusa u nastanku HNSCC. Takođe, precizno su definisani HLA-G molekuli, okarakterisan njihov polimorfizam i uloga u aktivnosti imunskog odgovora. Navedena je i moguća uloga HLA-G polimorfizama u nastanku karcinoma.

**Ciljevi istraživanja** su precizno definisani. Obuhvatali su utvrđivanje učestalosti pojedinačnih infekcija i koinfekcija HPV, EBV, BKV i JCV u tkivima HNSCC, kao i korelaciju prisustva infekcija onkogenim virusima sa lokalizacijom, histopatološkim gradusom i TNM klasifikacijom tumora. Takođe cilj istraživanja je bio i utvrditi prisutne HLA-G polimorfizme u tkivima HNSCC, kao i njihovu korelaciju sa lokalizacijom, histopatološkim gradusom i TNM klasifikacijom tumora, te da li postoji povezanost HLA-G polimorfizama sa prisutnim infekcijama onkogenim virusima u tkivima HNSCC.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je istraživanje sprovedeno po tipu retrospektivno-prospektivne studije preseka te da je obavljeno u Univerzitetsko-kliničkom centru (UKC) u Banjaluci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina i Institutu za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Srbija. Studijom su obuhvaćeni biološki materijali svežih i u parafin ukalupljenih tkiva 100 pacijenata koji su primarno lečeni na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju i Klinici za uho, grlo i nos Univerzitetsko kliničkog centra (UKC) u Banjaluci u periodu 2014-2018. godine. Detaljno su opisani kriterijumi za odabir uzoraka, kao i vrsta demografskih i bihevioralnih podataka pacijenata, kao i kliničkih karakteristika karcinoma glave i vrata koji su preuzeti iz kompjuterske baze podataka na Zavodu za patologiju UKC Republike Srpske. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i Etičke komisije UKC Republike Srpske. Svi pacijenti su detaljno informisani o istraživanju i dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. U cilju dokazivanja prisustva onkogenih virusa, njihovoj tipizaciji i kvantitaciji u tkivima HNSCC korišćene su različite metode molekularne biologije, kao što su reakcija lančanog umnožavanja (*engl. Polymerase chain reaction - PCR*), nested PCR, seminested PCR, PCR metod u realnom vremenu (*engl. Real-time PCR*). Takođe, poređena je međusobna uspešnost navedenih metoda u detekciji pojedinih virusa. Metoda direktnog sekvenciranja po Sangeru je korišćena za HPV genotipizaciju i određivanje HLA-G polimorfizama. Analiza dobijenih sekvenci je urađena primenom odgovarajućih softverskih paketa i poređenjem sa referentnim sekvencama u odgovarajućim genskim bazama podataka.

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.

Korištena **literatura** sadrži spisak od 302 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

U postupku provere originalnosti ove doktorske disertacije korišćenjem programa iThenticate utvrđena je vrednost Similarity indexa od 18%. Najveći stepen podudarnosti je posledica korišćenja literaturnih podataka koji su bili uključeni u analizu programa iThenticate, dok je manji stepen podudarnosti posledica korišćenja opštih pojmova i termina u mikrobiologiji i molekularnoj biologiji (imena mikroorganizama, nazivi i klasifikacije oboljenja, laboratorijske metode, procedure i protokoli, itd.), opštih mesta i podataka (nazivi sedišta i institucija, akademska zvanja, itd.), kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njene disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Analiza demografskih i bihevioralnih karakteristika pacijenta, kao i kliničkih karakteristika HNSCC je pokazala da su karcinomi glave i vrata značajno češće dijagnostikovani kod muškaraca starosne dobi 50-69 godina života.

Utvrđena je učestalost od HPV 27%. Analiza pacijenata sa HPV infekcijom je pokazala da je HPV pozitivnost češća kod muškog pola, starosne dobi od 50 do 69 godina kojima je dijagnostikovano karcinom larinksa. HPV pozitivnost nije bila udružena sa pušenjem i konzumacijom alkohola. Visoko statistički značajna razlika je utvrđena između prisustva HPV DNK i stadijuma bolesti, gde je HPV pozitivnost bila najčešća u III-IV stadijumu bolesti. Dokazano je 5 HPV genotipova HPV 6, HPV 83, HPV 16, HPV 18 i HPV 66, sa značajnom učestalošću visoko onkogenih tipova (84%). Najzastupljeniji visoko onkogeni tip je bio HPV 16 (57,1%), zatim HPV 18 (38,1%) te HPV 66 (4,8%). Poredeći tri metode za detekciju HPV u tkivima HNSCC utvrđeno je da je HPV statistički značajno češće detektovan nested PCR metodom u parafinskim uzorcima i svežim tkivima u odnosu na klasični PCR i Real-time PCR metodu.

Prisustvo EBV je dokazano u 20% ispitivanih uzoraka tkiva karcinoma i to češće kod muškaraca starosti 50-69 godina života, te pacijenata koji ne konzumiraju alkohol sa visokom statističkom značajnošću, ali bez razlike u odnosu na pušački status. Utvrđena su oba EBV genotipa sa dominacijom EBV-1 u odnosu na EBV-2 (93,75% vs. 6,25%). Poredeći dve metode za detekciju EBV DNK utvrđeno je da je EBV DNK značajno češće detektovano nested PCR metodom u odnosu na Real-time PCR (16% vs. 4%). Broj detektovanih kopija EBV DNK je varirao u opsegu 1,82-27093,72/mikrolitru ekstrakta (srednja vrijednost 3788,167; standardna devijacija  $\pm$  8441,021).

Analiza prisustva poliomavirusa pokazala je da je BKV prisutan u 3% uzoraka tkiva. Nije utvrđeno postojanje razlike između uzoraka i bez BKV infekcije u odnosu na demografske i

bihevioralne karakteristike pacijenata i kliničke karakteristike karcinoma. JCV nije dokazan niti u jednom uzorku tkiva HNSCC.

Pojedinačna infekcija sa onkogenim virusima je utvrđena kod 28% uzoraka, pri čemu je HPV infekcija značajno najčešća. Zabilježeno je da nema značajne razlike između učestalosti HPV pojedinačnih infekcija (HPV, EBV i BKV) u odnosu na pol, starost pacijenata, pušenje i konzumaciju alkohola, kao ni u odnosu na patohistološke i kliničke karakteristike HNSCC.

Koinfekcija je dokazana kod 11 HNSCC uzoraka. Kod 9 uzoraka je utvrđena istovremena infekcija sa HPV/EBV, te kod 2 uzorka HPV/BKV koinfekcija. Nije dokazano prisustvo EBV/BKV koinfekcije u ispitivanim uzorcima. Nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti vrste koinfekcija u tkivima karcinoma glave i vrata. Takođe, nije pokazano postojanje razlike u odnosu na demografske i bihevioralne karakteristike pacijenata, kao ni u odnosu na kliničke karakteristike karcinoma glave i vrata, između prisustva pojedinačnih infekcija i koinfekcija onkogenim virusima.

Utvrđeno je prisustvo 6 HLA-G tipova, HLA-G\*01:01:01, HLA-G\*01:01:02, HLA-G\*01:01:03, HLA-G\*01:01:05, HLA-G\*01:03:01 i HLA-G\*01:04:01, gdje je HLA-G\*01:01:01 bio najučestaliji (56,66%). Analiza učestalosti infekcija onkogenim virusima u odnosu na HLA-G genotipove je pokazala da je uzorcima u kojima je dokazano prisustvo HPV DNK, utvrđeno prisustvo samo HLA-G\*01:01:01 i HLA-G\*01:01:02 genotipova, dok je uzorcima sa EBV infekcijom potvrđeno prisustvo HLA-G\*01:01:01, HLA-G\*01:01:02 i HLA-G\*01:01:05, pri čemu je najučestaliji bio HLA-G\*01:01:01 genotip. Analiza učestalosti BKV infekcije u odnosu na HLA-G genotipove pokazala je da je kod dva BKV pozitivna karcinoma larinksa utvrđeno prisustvo HLA-G\*01:01:01 i HLA-G\*01:01:02. Od 30 svežih uzoraka HNSCC u kojima je utvrđen HLA-G genotip, pojedinačne infekcije onkogenih virusa su dokazane kod 9 uzoraka pri čemu je najčešći bio HLA-G\*01:01:01 genotip, ali bez statističke značajnosti. Koinfekcija onkogenim virusima dokazana je kod 7/30 uzoraka i to kod pacijenata sa dva HLA-G genotipa, HLA-G\*01:01:01 i HLA-G\*01:01:02 sa približno istom učestalosti. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između učestalosti pojedinačnih infekcija i koinfekcija onkogenim virusa i HLA-G genotipova.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Prema dostupnim podacima iz literature, ova doktorska disertacija predstavlja prvo istraživanje čiji cilj je bio da se utvrdi učestalost onkogenih virusa i HLA-G genotipova u tkivima HNSCC na teritoriji Republike Srpske.

Brojni podaci iz literature navode da se HNSCC češće dijagnostikuje kod muškaraca preko 50. godine života, što je pokazano i u ovom istraživanju (McDermott i sar., 2019, Peller i sar., 2016, Brandstorp-Boesen i sar., 2014).

Učestalost onkogenih virusa u karcinomima glave i vrata prema dostupnim podacima iz literature se kreće u širokom rasponu. Ovakva varijabilnost u detekciji onkogenih virusa se objašnjava anatomskom lokalizacijom uzoraka, vrstom uzoraka (parafinski uzorci, svježa tkiva, brisevi, i dr.), ali i primenom različitih molekularnih metoda (PCR, nested PCR, seminested PCR, Real-time PCR, in situ hibridizacija, microarray, i dr.) (Abogunrin i sar., 2014; Kobayashi i sar., 2018, D'Souza i sar. 2017, Mulder i sar., 2021). U skladu sa tim su i rezultati ove studije koji su pokazali da postoje razlike u učestalosti ispitivanih virusa u odnosu na lokalizaciju karcinoma, kao i metode koje se primenjuju. Pa tako poredeći tri različite metode za detekciju HPV DNK i EBV DNK u uzorcima tkiva HNSCC pokazano je da je nested PCR metoda najefikasnija. Ovi rezultati su u skladu sa drugim studijama koje su poredile primenu različitih PCR metoda za detekciju HPV DNK i EBV DNK (Kikuchi i sar., 2017; Gravitt i sar., 2000, Erhart i sar., 2016, Miyahara i sar., 2011; Tawe i sar., 2018).

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da je infekcija HPV češća kod muških ispitanika sa karcinomom larinksa starosne dobi 50-69 godina života što je u skladu sa podacima iz literature (Dahlstrom i sar., 2014, Blitzer i sar., 2014, Gillison i sar., 2012, Sanders i sar., 2012; Lindel i sar., 2001). Međutim nasuprot ovim podacima, prema nekim autorima (Castellsagué i sar., 2016) bilježi se veća učestalost HPV kod žena sa orofaringealnom karcinomom u Evropi, te kod žena sa laringealnim karcinomom u Centralnoj i Južnoj Americi, kao i veća učestalost HPV kod mlađih pacijenata (Smith i sar., 2004, Klusmann i sar., 2003). Anatomaska lokalizacija karcinoma glave i vrata značajno utiče na učestalost dokazivanja HPV infekcije. Podaci iz literature pokazuju da je HPV najzastupljeniji u karcinomima orofarinksa (36%), zatim u karcinomima usne duplje (23,5-33,7%), dok je u laringealnim karcinomima prevalenca HPV oko 24% (Syrjänen i sar., 2011, Dayyani i sar., 2010). U ovoj studiji zabilježena je najveća HPV učestalost od 33,4% kod pacijenata kojima je dijagnostikovao karcinom larinksa sa visoko statistički značajnom razlikom u odnosu na druge lokalizacije karcinoma glave i vrata. Rezultati sličnim ovoj studiji su pokazani u istraživanju drugih autora (Polz-Gruszka i sar., 2015, Vazquez-Guillen i sar., 2018, Wang i sar., 2020). U okviru ove doktorske disertacije pokazano je da je najveći broj HPV pozitivnih karcinoma bio kod pacijenata koji su bili u III i IV stadijumu bolesti sa visokom statističkom značajnošću. Međutim, drugi autori (Vanshika i sar., 2021) pokazuju da nema povezanosti prisustva HPV infekcije i stadijuma bolesti. U tkivima HNSCC se češće detektuju visookonkogeni HPV genotipovi u odnosu na niskoonkogene HPV genotipove (Johnson i sar., 2020), što je u skladu i sa rezultatima PCR analize ove studije, gdje je utvrđena veća učestalost visoko onkogenih HPV genotipova, pri čemu je najčešći bio HPV 16, a zatim tip 18. Zastupljenost visoko onkogenih HPV genotipova varira u različitim studijama u kojima je najčešće najzastupljeniji HPV 16 (Poljak i sar, 2001, Saulle i sar., 2015), ali i neki drugi genotipovi kao što su genotip 33 (Gupta i sar., 2020), genotip 52 (Vazquez-Guillen i sar., 2018). Epidemiološki podaci su potvrdili prisustvo i nisko rizičnih tipova u HNSCC, prije svega HPV 6 i HPV 11 (Daigrepoint i sar., 2018). U skladu sa ovim podacima i u ovoj studiji je dokazano prisustvo nisko onkogenih tipova u malom procentu, sa podjednakom učestalosti HPV tipova 6 i 83.

Rezultati istraživanja udruženosti EBV i karcinoma glave i vrata su pokazali EBV pozitivnost čak do 92% slučajeva ovih karcinoma (Deng i sar., 2014; Banko i sar., 2016). U istraživanju ove doktorske disertacije je pokazano da je učestalost EBV u HNSCC 20%. Razlika u EBV učestalosti u odnosu na druge studije se može objasniti različitim anatomskim lokalizacijama karcinoma, broju ispitivanih uzoraka, kao i primijenjenoj metodologiji za dokazivanje EBV DNK. Podatak o tome da je EBV-1 značajno češće prisutan (93,75%) u odnosu na EBV 2 (6,25%) u uzorcima HNSCC ispitivanih u okviru ove doktorske disertacije je u skladu i sa podacima iz literature (Deng i sar., 2014). Dalje, pokazano je da je EBV infekcija češća kod muškaraca starosne grupe 50-69 godina sa HNSCC, što se može dovesti u vezu s tim da su karcinomi ove lokalizacije češći kod muškaraca, što je slično i sa rezultatima drugih istraživača (Polz-Gruszka i sar., 2015, Deng i sar., 2014). Iako se EBV pozitivnost prema većini studija češće dokazuje kod pušača, nije pokazana statistički značajna razlika u EBV pozitivnosti između pušača i nepušača (Sturgis i sar., 2007, Deng i sar., 2014, Higa i sar., 2003, Nasher i sar., 2014). Podaci iz literature o kvantitaciji EBV u tkivima karcinoma glave i vrata su veoma oskudni. Pa tako, Mahalingam i sar., 2021 su pokazali da je količina EBV značajno veća u premalignim lezijama usne duplje, kao i u karcinomima usne duplje u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, ali bez razlike u količini virusa između premalignih i malignih lezija. U okviru ovoga istraživanja, broj detektovanih kopija EBV DNK je varirao u opsegu 1,82-27093,72 sa srednjom vrednosti 3788,167 kopija. Široki raspon broja kopija EBV genoma u studiji ove doktorske disertacije se može objasniti različitim anatomskim lokalizacijama u poređenju sa navedenom studijom koja je ispitivala samo oralne karcinome.

Učestalost BKV u tkivima HNSCC koji su analizirani u ovoj studiji je bila 3% što se poklapa sa studijom drugih autora koji su takođe utvrdili nisku učestalost BKV u karcinomima glave i vrata (Poluschkin i sar., 2018). Drugi poliomavirus, JCV nije dokazan niti u jednom ispitivanom uzorku ove doktorske disertacije. Međutim, drugi autori (Poluschkin i sar., 2018) su otkrili genom JCV u HNSCC.

Značaj koinfekcija u nastanku HNSCC nije još u potpunosti razjašnjen. Prema podacima iz literature istovremeno prisustvo HPV i EBV jeste povezano sa pojačanom invazivnošću ćelija karcinoma zbog interakcije virusnih onkoproteina (Gupta i sar., 2020). U istraživanju ove doktorske disertacije utvrđeno je da je koinfekcija HPV/EBV bila najčešća, EBV/BKV koinfekcija nije dokazana niti u jednom uzorku, dok je HPV/BKV dokazana u uzorcima kod 2 pacijenta. Ovo je u skladu sa rezultatima drugih istraživača koji takođe pokazuju da je najčešća koinfekcija onkogenim virusima ona koju izazivaju HPV i EBV, ali sa nešto većom učestalosti HPV/BKV koinfekcije (Polz-Gruszka i sar., 2015; Deng i sar., 2014; Drop i sar., 2017). Nije pokazana statistički značajna povezanost prisustva koinfekcija sa demografskim i bihevioralnim karakteristikama pacijenata odnosno kliničkim karakteristikama karcinoma glave i vrata.

Ispitivanje učestalost HLA-G genotipova u karcinomima larinksa je pokazalo statistički značajno najveću zastupljenost HLA-G\*01:01:01 genotipa. Takođe, otkriveni su i HLA-G\*01:01:02, HLA-G\*01:01:03, HLA-G\*01:01:05, HLA-G\*01:03:01 i HLA-G\*01:04:01, s tim da učestalost alelnih varijanti HLA-G\*01:03:01 i HLA-G\*01:04:01 nije bila značajna u odnosu na zastupljenost ostalih dokazanih alelnih varijanti. Prisustvo pojedinačnih infekcija

sa onkogenim virusima je najčešće dokazivano kod pacijenata sa HLA-G\*01:01:01 genotipom ali bez statistički značajnom razlikom u odnosu na druge HLA-G genotipove. Slični rezultati su dobijeni i u odnosu na prisustvo koinfekcija sa onkogenim virusima. Pokazano je da su u uzorcima sa HLA-G\*01:01:01 genotipom dokazani isključivo visoko rizični HPV genotipovi (HPV 16, -18, -66), pri čemu je najčešći bio HPV 16, ali bez statističke značajnosti. Ovi rezultati su u skladu sa studijom Jaakola i sar., 2021 koji nisu pokazali povezanost HLA-G polimorfizama i oralnih karcinoma. Prema dostupnim podacima iz literature, do sada nije ispitivana povezanosti prisustva EBV i BKV u karcinomima glave i vrata i HLA-G polimorfizama.

### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Ljiljana Božić**, Tanja Jovanović, Aleksandra Šmitran, Marko Janković, Aleksandra Knežević. Comparison of HPV detection rate in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of head and neck carcinoma using two DNA extraction kits and three amplification methods. EUROPEAN JOURNAL OF ORAL SCIENCES 2020;128(6):501-507. M22 IF:2.612

### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Utvrdjivanje povezanosti infekcija onkogenim virusima i HLA-G polimorfizama u etiologiji karcinoma glave i vrata “ dr Ljiljane Božić, kao prvi ovakav rad koji analizirao prisustvo onkogenih virusa i HLA-G genotipova u Republici Srpskoj predstavlja originalni naučni doprinos kojim je pokazan značaj prisustva onkogenih virusa, tj. prisustva pojedinačnih infekcija i koinfekcija onkogenim virusima HPV, EBV, BKV i JCV kao kofaktora u etiologiji HNSCC u Republici Srpskoj. Poređenjem prisustva pojedinačnih infekcija i koinfekcija onkogenim virusima sa rezultatima drugih autora definisano je postojanje sličnosti ili razlika kofaktorske uloge ovih virusa za nastanak HNSCC u ispitivanoj populaciji u odnosu druge zemlje. Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali povezanost prisustva infekcije onkogenim virusima sa karcinomima glave i vrata, posebno prisustva HPV i EBV, kao i koinfekcije HPV/EBV. Takođe su pokazane značajne razlike u odnosu na anatomsku lokalizaciju karcinoma glave i vrata, kao i značajne razlika u odnosu na metodu molekularne biologije koje se primenjuju za dokazivanje prisustva ispitivanih virusa. Pored toga, u okviru ove studije je ispitivana zastupljenost HLA-G polimorfizama kao moguće genetske predispozicije za razvoj HNSCC i nije utvrđeno da postoji korelacija HLA-G polimorfizama sa prisustvom infekcija i koinfekcija onkogenim virusima u HNSCC.

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 dr Ljiljane Božić odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11.5.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Tanja Jovanović

---

Prof. dr Milovan Dimitrijević

---

Prof. dr Branka Popović

---

Doc. dr Ana Banko

---

Prof. dr Aleksandra Šmitran

---

Mentor:

Prof. dr Aleksandra Knežević

---