

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

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

„Povezanost infekcije i genotipova humanog citomegalovirusa sa kliničkim ispoljavanjima u bolesnika sa hematološkim malignitetima“

kandidata dr Marka Jankovića, zaposlenog u Institutu za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Mentor je prof. dr Tanja Jovanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Maja Ćupić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragana Vujić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević, profesor Medicinskog fakulteta 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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Marka Jankovića napisana je na ukupno 87 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 tabele i 13 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U *Uvodu* disertacije napravljen je kratak osvrt na istorijat infekcije humanim citomegalovirusom (HCMV). Opisane su karakteristike samog patogena, uključujući klasifikaciju, strukturu viriona i karakteristike i organizaciju citomegalovirusnog genoma. Posebno su prikazani geni *UL55* i *UL73* koji su u fokusu istraživanja same doktorske teze, te je pomenuta povezanost njihovih produkata (glikoproteina B i N, respektivno) sa patogenošću i nekim od kliničkih manifestacija. Naveden je značaj infekcije ovim agensom u

imunokompromitovanim bolesnicima. Napomenuta je i oskudnost literature koja se bavi ispitivanjem povezanosti glikoproteina N (gN) i kliničkih manifestacija u dece i adolescenata. Objasnjene su transmisija i patogeneza HCMV infekcije, imunski odgovor domaćina na infekciju, kao i epidemiologija i spektar oboljenja koje ovaj agens izaziva. U *Uvodu* su navedene i pretpostavke o mogućem onkogenom dejstvu HCMV, ali i dokazima koji govore u prilog antionkogenih aspekta HCMV infekcije, te odsustvu istraživanja uloge ovog patogena u genezi B-ćelijskih neoplazija.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od a) ispitivanja povezanosti HCMV infekcije sa demografskim, virusološkim i kliničkim parametrima kod pedijatrijskih bolesnika posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH), b) utvrđivanjem distribucije gB i gN genotipova u ovoj populaciji i njihove povezanosti sa kliničkim manifestacijama, kao i c) ispitivanjem mogućeg onkogenog potencijala HCMV u populaciji hematoloških bolesnika sa B-ćelijskim neoplazijama u Srbiji i širom sveta.

U poglavlju *Materijal i metode* je navedeno da se radi o dva tipa studije, naime prospektivnoj studiji i studiji slučajeva i kontrola. Prva studija je kao ciljnu grupu imala pedijatrijske bolesnike sa transplantiranom matičnom ćelijom hematopoeze, dok je druga studija kao slučajeve imala adultne ispitanike sa hematološkim malignitetom, a grupu kontrola su sačinjavale odrasle osobe bez maligne bolesti krvi. Za obe studije, prospektivnu i retrospektivnu, dobijena je dozvola svih ustanova uključenih u istraživanje. Adultni bolesnici informisani su o koncepciji studije i dali su informisani pristanak za učešće u istraživanju. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Roditelji pedijatrijskih bolesnika i pedijatrijski bolesnici stariji od 15 godina su dali informisani pristanak za učešće u studiji. Detaljno su opisane metode korišćene za potrebe izolacije HCMV iz uzoraka kao i detekcije i kvantitacije ovog patogena. Prikazane su i metode serološke analize prokuženosti HCMV u ispitivanim populacijama. Jasno je opisan i metod genotipizacije HCMV na lokusima za gene *UL55* i *UL73*. Naveden je i način pretraživanja literature dostupne na internetu. Prikazani su statistički testovi korišćeni u analizi relevantnih varijabli.

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.

Korišćena *Literatura* sadrži spisak od 217 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa *iThenticate* kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Povezanost infekcije i genotipova humanog citomegalovirusa sa kliničkim ispoljavanjima u bolesnika sa hematološkim malignitetima”, autora dr Marka Jankovića, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je postojanja opštih mesta, uvreženih sintagmi, široko korišćenih akronima, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, i sl., a 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). Izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Podaci o incidenciji HCMV infekcije kod pedijatrijskih bolesnika sa transplantacijom matične ćelije hematopoeze dobijeni ovim istraživanjem su prvi u Srbiji. Učestalost HCMV infekcije u kohorti pedijatrijskih bolesnika kod kojih je urađena alogena i autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze je bila 57,1%, dok je incidencija infekcije u bolesnika kod kojih je urađena alogena TMČH bila 71,9%.

U kontekstu HCMV infekcije i kliničkih manifestacija, u kohorti dece sa autolognom i alogenom TMČH, bolest kalema-protiv-domaćina je značajno češće dijagnostikovana u dece sa HCMV infekcijom ($p=0,001$). Mukozitis, febrilna neutropenija, sepsa i hemoragijski cistitis su dijagnostikovani sa većom učestalošću u ispitanika sa viremijom, iako njihova pojava nije bila značajno frekventnija nego kod bolesnika bez HCMV infekcije ($p>0,05$).

Tip transplantacije, odnosno poreklo davaoca matične ćelije hematopoeze je u pojedinim slučajevima bilo povezano sa HCMV infekcijom. Citomegalovirusna viremija je značajno češće detektovana u primalaca sa srodnim delimično podudarnim davaocem (HID) nego u drugim oblicima TMČH ($p=0,015$). Suprotno tome, detekcija virusne DNK u perifernoj krvi je bila ređi događaj kod bolesnika sa identičnim srodnim davaocem (MSD) ($p=0,006$) u odnosu na druge tipove alogene TMČH.

U grupi pedijatrijskih bolesnika kod kojih je urađena alogena TMČH, uočena je značajna veza između pola i broja kopija HCMV DNK, pri čemu su devojčice imale više vrednosti viremije od dečaka ($p=0,041$). Takođe, bolesnici sa malignim oboljenjem su imali značajno više vrednosti HCMV viremije nego ispitanici sa nemalignom osnovnom bolešću ($p=0,019$).

Molekularno-epidemiološki podaci su pokazali da su u ispitivanim populacijama najučestaliji gB i gN genotipovi u dece kod koje je urađena alogena TMČH su bili gB4 i gB1. Bolesnici kod kojih su otkriveni različiti genotipovi HCMV (mešane infekcije) češće su razvili nepovljan (letalni) klinički ishod u odnosu na bolesnike sa infekcijom samo jednim genotipom, iako statistička značajnost ovog nalaza nije pokazana. Smrtni ishod je bio češći kod bolesnika sa mešanom genotipskom infekcijom, ali ne i statistički značajno u odnosu na bolesnike sa jednim genotipom ($p > 0,05$). U dece sa povoljnim ishodom, najčešći genotipovi su bili gB4 (36,4%) i gN1 (27,8%). Najčešće detektovani genotipovi u preminulih bolesnika su bili gB1 (3/6, 50%) i gN1 (3/6, 50%). Sa značajno povećanom učestalošću istovremeno su detektovani gB1 i gB2 ($p = 0,036$), gB1 i gN1 ($p = 0,009$), kao i gB4 i gN3b ($p = 0,037$). Suprotno ovome, neki genotipovi su imali tendenciju da se ne pojavljuju zajedno, i to gB1 i gN4b/c ($p = -0,022$) i gB2 i gN3b ($p = -0,011$).

U studiji slučajeva i kontrola, nakon statističkog slaganja na osnovu godina i pola prisustvo HCMV otkriveno je značajno češće u kontrolnoj grupi ispitanika nego kod osoba sa B-ćelijskim malignim bolestima ($p = 0,035$). Došavši do ovog podatka, pokušali smo da utvrdimo da li se ova pojava javlja i u sličnim bolesničkim kohortama širom sveta kada se uporede učestalost B-ćelijskih malignih bolesti i prokuženost HCMV. Incidencije izabranih B-limfoidnih neoplazija (Hoćkinova bolest, nehoćkinski limfomi, multipli mijelom, ukupni B-ćelijski maligniteti) su pokazale statistički visoko značajnu, ali inverznu korelaciju sa HCMV seroprevalencijom u 74 zemlje širom sveta ($p < 0,001$). Ovaj zaključak je ukazao na moguće antionkogene aspekte HCMV infekcije i prvi je tog tipa urađeni u Srbiji i sa podacima dobijenim širom sveta.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje sprovedeno doktorskom tezom je prva prospektivna studija u grupi dece kod koje je urađena alogena TMČH i koja su praćena za prisustvo HCMV infekcije u Srbiji. Takođe, ovo je jedino istraživanje koje ispituje odnos HCMV infekcije i kliničkih manifestacija u odraslih i dece u našoj zemlji. Konačno, ispitivanja vezana za potencijalni onkogeni kapacitet HCMV infekcije u odraslih sa B-ćelijskim malignim bolestima širom sveta su prva istraživanja tog tipa.

Incidenca HCMV infekcije u dece kod koje je urađena alogena TMČH u našem istraživanju je visoka. Širok spektar učestalosti virusne infekcije dobijen iz literature širom sveta može biti posledica razlika u ispitivanim bolesničkim populacijama. Ove grupe se razlikuju po broju ispitanika, dužini praćenja pojave HCMV infekcije, osnovnom oboljenju,

terapijskom režimu kao i obliku transplantacije koji je primenjen (alogeni vs autogeni TMČH). Još jedan od razloga koji bi mogao dovesti do ove pojave jeste i metoda kojom je HCMV infekcija detektovana. S obzirom na to da je poznato da test antigenemije može dati različite rezultate od PCR-a, istraživanje u kojem je on korišćen može dovesti do drugačijih zaključaka.

Najčešće detektovani genotipovi u studiji sprovedenoj u populaciji dece kod koje je urađena TMČH koje obuhvata ova disertacija su bili gB4 i gN1. Za *UL55* gen, druge i treće po učestalosti su bile gB1 i gB2 genotipske varijante, dok je najređi gB genotip bio gB3. Peti genotip glikoproteina B nije detektovan. Na lokusu za *UL73*, detektovano je pet gN varijanti. U uzorcima su se od gN1 genotipa ređe javljali gN3b, gN4b/c i gN4a. Najređe prisutan genotip je bio gN2. U vreme sprovođenja istraživanja, naša studija je bila prva koja je dala podatke o gN genotipovima u pedijatrijskih kod bolesnika kod kojih je urađena alogena TMČH. Jedini pronađeni podaci za gN genotip su bili vezani za adultne populacije.

Podaci iz ove teze vezani za distribuciju gB genotipova nisu u potpunosti u skladu sa drugim istraživanjima u koja su bili uključeni pedijatrijski i adultni bolesnici kod kojih je urađena TMČH. U najvećem broju drugih studija gB1 genotip je najčešća HCMV varijanta. Iako je varijanta gB4 je bila najprisutnija u populaciji dece u Srbiji kod koje je urađena alogena transplantacija, u drugim ispitivanjima je ovaj genotip imao najmanju učestalost.

Iz istraživanja obuhvaćenih ovom tezom se ne može izneti zaključak o distribuciji neprototipskih genotipova gB5, gB6 i gB7. Objašnjenje leži u činjenici da retko koja studija ispituje prisustvo ovih genotipova, te molekularna epidemiologija ovih glikoproteina ostaje nedovoljno istražena.

Poreklo razlika u distribuciji HCMV genotipova uočenih širom sveta još uvek nije rasvetljeno. Moguće je da je ovakva raspodela virusnih varijanti posledica varijacije u demografskoj alokaciji samih genotipova i kompleksnih mehanizama patogeneze i uzroka imunosupresije.

Znatne varijacije u odnosu na procenat bolesnika inficiranih sa više od jednog genotipa mogu biti posledica veličine ispitivane kohorte. Neke od studija su imale veoma mali broj ispitanika, što može značajno uticati na procenat HCMV mešanih infekcija u toj populaciji. Metod detekcije HCMV takođe može imati uticaja – virus je u uzorcima tražen različitim metodama od kojih svaka ima drugačiju mogućnost otkrivanja samog patogena u uzorku. Takođe, faktori koji utiču na distribuciju genotipova mogu imati posledice po rezultate istraživanja.

U našem istraživanju, u grupi bolesnika kod kojih je urađena alogena ili autologna TMČH, HCMV infekcija je bila značajno povezana sa bolešću kalema-protiv-domaćina (GvHD). Ostale komplikacije u toku lečenja kao što su mukozitis, febrilna neutropenija, sepsa, hepatična veno-okluzivna bolest (VOD), pneumonija i hemoragijski cistitis nisu korelirale sa HCMV infekcijom. Infekcija HCMV i GvHD su značajne komplikacije nakon alogene TMČH i pokazuju jasnu međusobnu vezu. Više istraživanja je ukazalo na to da GVHD i terapija za ovu komplikaciju predstavljaju rizik za pojavu replikacije HCMV. Ova povezanost je uočena i u drugim istraživanjima koja su obuhvatila pedijatrijske kohorte.

U istraživanju vezanom za ovu doktorsku tezu nije pronađena značajna veza između HCMV infekcije i uzrasta ili pola, iako je većina uzoraka pozitivnih na ovaj patogen detektovana u dečaka i dece starijeg uzrasta. Veća incidencija HCMV infekcije u dece starijeg uzrasta i uopšte u starijih bolesnika može biti objašnjena i činjenicom da prokuženost ovim virusom raste sa godinama. U ovom kontekstu, za očekivati je da se virus češće susreće u populacijama sa višom seroprevalencijom. Na isti način različiti terapijski modaliteti, fluktuirajući nivoi imunosupresije i nutritivni stres [Sackman AM *et al*, 2018] mogu objasniti šablone u starosnoj varijabilnosti i stopama HCMV reaktivacije. Odnos između HCMV reaktivacije i pola još uvek nije u potpunosti rasvetljen. Na rezultate takođe može uticati različita metodologija korišćena u detekciji virusa, kako je prethodno u tekstu disertacije i objašnjeno.

Seroprevalencija HCMV kod bolesnika sa hematološkim neoplazijama značajno varira od studije do studije. Sa 90,4% prokuženih, Srbija je među zemljama sa najvišom prevalencijom HCMV infekcije u svetu.

Distribucija vrednosti HCMV seroprevalencija u smeru zapad-istok najčešće je obrnuto srazmerna učestalostima pojave B-ćelijskih neoplazija podešenim prema starosti u najvećem broju država širom sveta. Takođe, seroprevalencija u navodno epidemiološki nepovezanim grupacijama je niža kod bolesnika sa B-ćelijskim i drugim malignim bolestima (AML, CML) nego u dobrovoljnih davalaca krvi/organa i u opštoj populaciji [Zuhair M *et al*, 2019].

Ovi podaci se slažu sa rezultatima našeg istraživanja, koji pokazuju da je značajno veći procenat HCMV infekcije detektovan u kontrolnoj grupi ispitanika nego u onkološkoj populaciji nakon statističkog podešavanja za pol i godine. Pomenuta razlika bi mogla biti objašnjena ukoliko HCMV pruža izvesnu zaštitu protiv B-ćelijskih malignih oboljenja.

Većina istraživanja koja su se bavila ispitivanjem onkogenog potencijala HCMV kod bolesnika sa hematološkim neoplazijama su rađena u pedijatrijskim populacijama. Decidan dokaz da je HCMV onkogeni agens za sada nije ponađen. Međutim, postoje izvesni dokazi koji idu u prilog ulozi HCMV u neoplazijama krvi.

U našem istraživanju, nakon uparivanja bolesnika i kontrola na osnovu starosti i pola, pokazano je da se HCMV infekcija značajno češće javlja kod osoba bez B-ćelijskih neoplazija. Ovakav zaključak govori protiv mogućeg onkogenog potencijala HCMV u genezi limfoma ove ćelijske linije.

Postoje dokazi koji idu u prilog represije procesa transformacije u malignim ćelijama od strane CMV [Herbein G, 2018]. Ovaj virus inhibira migratorni kapacitet mezenhimnih ćelijskih linija raka dojke MDA-MB-231 i SUM1315 [Oberstein A *et al*, 2018].

Ograničen ili odsutan rast tumora je opisan u miševima sa ksenograftom CMV-inficiranim HepG2 ćelijama, nasuprot nekontrolisane tumorske ekspanzije u placebo grupi miševa [Kumar A *et al*, 2016].

Rast tumora je takođe bio inhibisan posredstvom restrikcije STAT3 aktivacije, kao i aktivacijom unutrašnjeg puta apoptoze [Kumar A *et al*, 2016; Jurak I *et al*, 2006]. Apoptoza je takođe primećena u plućnom tkivu ksenograftovanih miševa, gde su HepG2 ćelije inficirane CMV administrirane supkutano [Kumar A *et al*, 2016].

Erlach i saradnici [Erlach KC *et al* 2006; Erlach KC *et al* 2002] su predložili urođeni anti-tumorski mehanizam podstaknut od strane mišjeg CMV, koji uključuje apoptozu klonalne varijante B-ćelijskog limfoma adaptirane na jetru. Infekcija mišjim CMV je imala visoko supresivan efekat na limfomske ćelije čak i u odsustvu infekcije tih ćelija, što je značajno doprinelo preživljavanju. Nestanak tumora je takođe demonstriran u drugom istraživanju na modelu mišjeg melanoma, nakon što je CMV inokulisan u rastuću neoplaziju [Erkes DA *et al*, 2017]. Ovi podaci ukazuju na pojavu apoptoze kako na mestu CMV infekcije i/ili inokulacije, tako i u udaljenim organima.

Inhibišući efekat glikoproteina B na migraciju ćelija raka dojke je skoro dokumentovan od strane Yanga i saradnika [Yang R *et al*, 2018].

Pretpostavljeni anti-tumorski efekti HCMV infekcije su takođe indirektno podržani pojavom nižih stopa relapsa bolesti za akutnu leukemiju i nehoćkinski limfom kod bolesnika sa HCMV reaktivacijom rano nakon alogene TMČH [Inagaki J *et al*, 2016, Elmaagacli AH *et al*, 2001; Green ML *et al* 2013; Koldehoff M *et al* 2017; Litjens NHR *et al*, 2018]. Promene u imunskom sistemu izazvane ovim patogenom govore u prilog postojanja mogućeg

virus-protiv-leukemije fenomena [Koldehoff M *et al*, 2015], analognog kalem-protiv-leukemije efektu u B-CLL [Ben-Bassat I *et al*, 2007].

Između zemalja zapadu i onih na istoku postoji upadljiva razlika u godišnjim incidencijama limfoidnih malignih bolesti [Torres HA *et al*, 2006; Armitage JO *et al*, 2017]. Istraživanje sprovedeno ovom doktorskom disertacijom je prvo u kom se skreće pažnja na inverznu asocijaciju između incidencija B-ćelijskih neoplazija i HCMV seropozitivnosti u svetu. Oslanjajući se na svetske izveštaje o opterećenju bolestima, primetili smo inverznu korelaciju između ukupnih procena HCMV seropozitivnosti i aproksimativnih populacionih incidencija B-ćelijskih neoplazija, standardizovanih na osnovu starosti.

Smatramo da učešće HCMV u B-ćelijskoj kancerogenezi zahteva dalje ispitivanje. Studije koje bi obuhvatile populacije sa strogo definisanim patološkim B-ćelijskim profilom, uključujući bolesnike koji poseduju onkogene aberacije specifične za posebne entitete iz ove grupe pomogle bi u jasnijem sagledavanju odnosa HCMV infekcije i nastanka limfoma.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Janković M, Ćupić M, Knežević A, Vujić D, Soldatović I, Zečević Ž, Gobeljić B, Jovanović T. Cytomegalovirus glycoprotein B and N genotypes in pediatric recipients of the hematopoietic stem cell transplant. *Virology*. 2020 Sep;548:168-173. doi: 10.1016/j.virol.2020.07.010. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32838938. M22, IF
2. Janković M, Knežević A, Ćupić M, Vujić D, Simić M, Zečević Ž, Gobeljić B, Jovanović T. Factors Associated With Cytomegalovirus Infection in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Prospective Single-Center Study. *Exp Clin Transplant*. 2021 Nov;19(11):1156-1162. doi: 10.6002/ect.2021.0282. PMID: 34812706. M23, IF

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Podaci o incidenciji HCMV infekcije u pedijatrijskih bolesnika sa transplantacijom matične ćelije hematopoeze kao i prevalencija HCMV u populaciji adultnih bolesnika sa malignim bolestima krvi su prvi tog tipa u Srbiji. Takođe, u vreme pisanja teze, nije bilo istraživanja koja bi ispitivala povezanost gN genotipova i kliničkih manifestacija u dece sa alogenom TMČH. Konačno, podaci dobijeni ovom doktorskom tezom su prvi koji ukazuju na moguć onkoprotektivni kvalitet HCMV infekcije protiv B-ćelijskih maligniteta i do sada nisu opisani u literaturi.

Istraživanje predviđeno ovom doktorskom tezom je dalo prve podatke o distribuciji genotipova HCMV u našoj zemlji, kao i uopšte prve informacije o gN genotipovima u pedijatrijskih bolesnika sa alogenom TMČH. Ispitivanje povezanosti genotipova sa kliničkim manifestacijama bi moglo doprineti postojećim znanjima o njihovom kliničkom značaju. Podaci o distribuciji virusnih genotipova u odnosu na ishod bolesti bi mogli da ukažu na virulentnije (klinički nepovoljnije) genotipove kod kojih bi pojačano praćenje i modifikacija terapije bolesnika poboljšali izgled na preživljavanje. Konačno, utiska smo da uočavanje potencijalne protektivne sposobnosti HCMV infekcije u odnosu na B-ćelijske maligne diskrazije na svetskom nivou može doprineti boljem razumevanju odnosa HCMV infekcije i onkogeneze.

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 Marka Jankovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.05.2022.

Članovi komisije:	Mentor:
Prof. dr Maja Čupić	Prof. dr Tanja Jovanović
_____	_____
Prof. dr Dragana Vujić	

Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević	
