

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-ДТ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Povezanost polimorfizama gena za TNF- α , IFN- γ i IL-12 sa nastankom cervikalne intraepitelijalne neoplazije kod žena sa infekcijom humanim papiloma virusom“

kandidata dr Dijana Tasić, zaposlenoj na GAK “Narodni Front” u Beogradu. Mentor je prof. dr Maja Čupić, komentor prof. dr Vera Pravica .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Živko Perišić - GAK “Narodni Front”, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivana Lazarević – Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandra Knežević – Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Branka Popović - Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Dejan Baskić - Fakultet Medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Dijane Tasić napisana je na ukupno 151 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 tabela, 10 grafikona i 15 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i prilog .

UVOD je po tematici podeljen u nekoliko delova koji se prožimaju prema temi, čineći koherentnu celinu koja je definisana naslovom doktorske teze. Uvod počinje savremenim epidemiološkim podacima o incidenciji karcinoma grlića materice u našoj zemlji i u svetu, prikazuje najnoviju klasifikaciju kao i molekularnu filogenetiku HPV, detaljno opisuje morfološke i strukturne odlike virusa kao i organizaciju njegovog genoma. Detaljno je opisan tumorski potencijal HPV kao i složeni mehanizmi nastanka promena na epitelu grlića materice i cervikalna kancerogeneza povezana sa HPV. Opisan je prirodni tok HPV infekcije kao i uspostavljanje perzistencije virusa. Poseban akcenat dat je opisu evolucije i progresije perzistentne infekcije koju uzrokuju visokoonkogeni HPV tipovi i rizik koji ovakav scenario ima u nastanku cervikalne bolesti i karcinoma grlića materice Drugi deo uvoda odnosi se na imunske događaje u toku perzistentne HR-HPV infekcije sa posebnim osvrtom na ulogu polimorfizama gena koji kodiraju proinflamatorne citokine TNF- α , IFN- γ i IL-12 u nastanku cervikalne bolesti kod žena sa HR-HPV perzistentnom infekcijom. Treći deo uvoda se odnosi na brojne kofaktore od značaja kako u nastanku tako i u progresiji perzistentne HR-HPV infekcije u prekancerska stanja i karcinom grlića materice. Posebno je akcentovan značaj pomažuće uloge brojnih kofaktora u etiologiji karcinoma grlića materice, jer se čak smatra da HR-HPV iako neophodan nije dovojan faktor u njegovom nastanku. Poslednji deo uvoda ukazuje na značaj uvođenja *screening* programa za rano otkrivanje cervikalne HR-HPV infekcije i primenu najnovijih anti-HPV preventivnih i terapijskih vakcina, odnosno aktuelnih vakcinalnih programa.

CILJ ove studije bio je definisan kroz tri zadatka koji su se odnosili na sledeće: svim pacientkinjama kategorisanim u 4 grupe na osnovu kolposkopskog i citološkog gradusa ispitano je prisustvo HPV u cervikalnom brisu, a zatim utvrđen HR-HPV genotip. Takođe, kod svih ispitanica je dokazan citokinski profil odnosno ispitana distribucija alela proinflamatornih citokina TNF- α , IFN- γ i IL-12 a zatim ovaj nalaz koreliran sa stepenom HR-

HPV cervikalnih promena. Ciljem definisani zadatak je bio i da se utvrdi koji citokinski profil ima protektivni odnosno favorizujući značaj za nastanak karcinoma grlića materice kod žena sa perzistentnom HR-HPV infekcijom. Poslednji cilj imao je zadatak da utvrdi značaj kofaktora i utvrdi povezanost sinergističke uloge kofaktora i konstitucionalnih genskih polimorfizama proinflamatornih citokina na nastanak HR-HPV cervikalnog karcinoma.

MATERIJAL I METODOLOGIJA obuhvata detaljno opisane procedure koje su korišćene u prikupljanju kliničkih uzoraka i sprovođenju dijagnostičko- laboratorijskih postupaka. Istraživanje je bilo dizajnirano kao studija preseka i sprovedeno tokom četvorogodišnjeg perioda od 2014. do 2018. godine. Obuhvatilo je 541 pacijentkinju koje su prema kolposkopskom i citološkom statusu grupisane u 4 grupe: žene sa normalnim statusom na grliću materice odnosno PAP II, žene sa nalazom atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja - ASCUS, odnosno grupa 3 i 4 (LSIL i HSIL), pacijentkinje sa blažim odnosno težim displastičnim promenama cervikalnog epitela. Radi utvrđivanja prisustva HPV pacijentkinjama je bio uzet endocervikalni bris i/ili bris sa vidljivih lezija na ektocerviksu tehnikom cervikalnog citobraša. Dalji postupak obrade podrazumevao je izolovanje ukupne DNK pomoću komercijalnog kita za izdvajanje nukleinskih kiselina. Dokazivanje i genotipizacija HPV izvršeni su *in house* PCR za L1 i E1 gene, za utvrđivanje prisustva virusa a potom dokazivanje HPV genotipa metodom sekvenciranja. Za jedan broj uzoraka HPV genotipizacija je paralelno urađena i korišćenjem komercijalnog testa za utvrđivanje HR-HPV tipa. Imunska ispitivanja citokinskog profila za tri proinflamatorna citokina TNF- α , IFN- γ i IL-12 urađena su iz uzorka krvi SNP TaqMan metodom. Statistička analiza izvršena je primenom parametarskih i neparametarskih testova i korelacione i multiple regresione analize.

REZULTATI su detaljno opisani i jasno predstavljeni sa 10 grafikona i 16 tabela.

DISKUSIJA je napisana jasno i pregledno, kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju sličan naučni interes.

ZAKLJUČCI prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata ove studije.

LITERATURA sadrži spisak od 218 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

HR-HPV infekcija dokazana je kod 84 (15,5%), od ukupno 541 ispitanice. Najčešće izolovani HR-HPV genotipovi iz uzoraka sa grlića materice bili su HPV-16, 45, 31, 52, 18, 53, 33, 58, 66, 35, 59, 62. HPV tip 16 se sa značajno većom učestalošću javljao kod pacijentkinja sa HSIL. HPV tip 16 bio je dokazan za najvećom učestalošću jer je 16/17 ispitanica sa HSIL imalo prisutan ovaj HR-HPV tip (86,5%). Povišena produkcija TNF- α citokina se sa značajno većom učestalošću javlja u lezijama umerenog i teškog stepena. Dominantan genotip TNF- α gena u ovim lezijama je AA genotip. Polimorfizam TNF- α gena je visoko signifikantnim, pozitivnim koeficijentom korelacije povezan sa citološkim nalazom. Polimorfizam gena za IFN- γ i IL-12 nije u značajnoj korelaciji sa nastankom cervikalne intraepitelijalne neoplazije. Postoji umerena, negativna, signifikantna veza između polimorfizma gena za IFN- γ i ranijih infekcija. Između polimorfizma gena za IL-12 i ranica na grliću materice postoji negativna i signifikantna veza. Starosna dob povećava rizik za razvoj HSIL za 3,5 puta. BMI veći od 25 uvećava šansu za nastanak LSIL i HSIL za 2-3 puta. Dužina pušačkog staža utiče na nastanak HSIL, dok broj cigareta po danu nema uticaj na nastanak HSIL. Niži obrazovni status povećava rizik za razvoj HSIL promena tri puta. Iregularni menstrualni ciklusi povećavaju rizik za nastanak HSIL za 1,7 puta. Veći broj porođaja (preko 5) povezuje se sa 5 puta većim rizikom za razvoj cervikalnih lezija teškog stepena. Prethodne i rekurentne infekcije povećavaju rizik za razvoj LSIL dva puta. Najčešće prisutan STD patogen kod ispitanica sa HSIL je *Chlamydia trachomatis* koja je bila otkrivena kod čak 81,8% pacijentkinja, dok su *Ureaplasma urealiticum* i *Trichomonas vaginalis* češće korelirali sa LSIL ~~nalazom~~ i to sa učestalošću od 58,8% i 11,8%. Takođe je utvrđeno da intervencije na grliću materice povećavaju rizik za nastanak HSIL promena dva puta. Upotreba kondoma predstavlja protektivni faktor koji smanjuje rizik za razvoj HSIL preko 5 puta, LSIL preko 4 puta i nastanak ASCUS oko 2 puta.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj studiji obuhvaćena je 541 žena, od kojih je kod 15,5% dokazana HR-HPV infekcija. HR-HPV genotipovi su sa vrlo pravilnom i gotovo jednakom učestalošću bili detektovani u svim grupama ispitanica. Najviše ispitanica bilo je u grupi sa LSIL nalazom (27,4%), zatim ASCUS (26,2%) žena, normalan citološki nalaz imalo je 23,8% ispitanica dok je ispitanica sa HSIL nalazom bilo neznatno manje (22,6%). U studiji Diksona i saradnika iz 2014. godine HPV infekcija registrovana je kod 23,7% ispitanica. Nešto veći procenat registrovan je u

velikom ARTISTIC istraživanju koje je obuhvatilo 24.510 žena među kojima je infekcija HR-HPV tipovima detektovana kod 27,3% ispitanica mlađih od 30 godina i svega 6,1% žena starijih od 30 godina (Sargent i sar., 2008.).

Među našim ispitanicama najčešće izolovan genotip kod HR-HPV pozitivnih žena bio je HPV-16 (42,9%), zatim HPV-45 (15,5%) i HPV-31 (10,7%). HR-HPV tip 16 je kod ispitanica sa HSIL bio zastupljen u 89,5% slučajeva, dok je u ostalim grupama njegova učestalost bila značajno niža. Literaturni podaci pokazuju da su HPV-16 i HPV-18 najčešće izolovani tipovi HPV i da se detektuju u 70% cervikalnih karcinoma (Castle i Maza, 2016). Studije objavljene u Severnoj i Južnoj Americi, Evropi, Aziji i Africi potvrđuju ove navode. U Turskoj, HPV-16 izoluje se kod 20,7% žena koje su podvrgnute skriningu. Pored HPV-16 čest nalaz predstavljaju i HPV-51 (10,8%), 31 (8,7%), 52 (7,1%) i 18 (5,1%) (Gultekin i sar., 2017). Albawardi i saradnici (2018) objavili su da se kod žena sa cervikalnim lezijama visokog stepena iz promena na grliću najčešće izoluju HPV-16 (49%), HPV-31 (20%) i HPV-18 (6,6%).

Ovim istraživanjem je pokazano da je pacijentkinjama sa različitim gradusima promena na cervikalnom epitelu TNF- α bio jedini citokin čija se povišena produkcija sa značajno većom učestalošću javljala u lezijama umerenog do teškog stepena. Između ostalih grupa nije postojala značajna razlika, kako u eksprimiranju TNF- α gena, tako ni u eksprimiranju gena za IFN- γ i IL-12. U lezijama umerenog do teškog stepena dominirao je AA genotip, dok je u ostalim grupama (PAP II, ASCUS, LSIL) u 72% - 86% registrovan GG genotip. Veza između SNP na poziciji -308 i cervikalnog karcinoma prijavljena je u mnogim studijama koje su sprovedene među pripadnicima različitih rasa, a prisustvo A alela povezano je sa povećanim rizikom za razvoj cervikalnog karcinoma (Nieves Ramirez i sar., 2011; Kohaar i sar., 2007). Wang i saradnici sprovedli su meta-analitičku studiju kojom je pokazano da se prisustvo A alela na poziciji -308 povezuje sa povećanim rizikom za razvoj cervikalnog karcinoma, kao i da su pripadnici bele rase u većem riziku od pripadnika drugih rasa (Wang i sar., 2015). Nasuprot ovim rezultatima, studija sprovedena u Africi pokazala je da polimorfizam TNF- α gena na poziciji -308 nema uticaj na razvoj cervikalnog karcinoma (Govan i sar., 2006).

Rezultati istraživanja SNP gena u ovoj studiji su pokazali da među grupama pacijentkinja sa različitim citološkim i kolposkopskim nalazom nije postojala značajna razlika u distribuciji alela i produkciji IFN- γ . Niska produkcija IFN- γ , homozigotnog AA alela, bila je učestalija u ASCUS i LSIL cervikalnom nalazu dok je heterozigotni AT alel preovladavao u kontrolnoj,

ali i grupi pacijentkinja sa HSIL nalazom. Studija de Carvalho-a i saradnika pokazala je da polimorfizam IFN- γ gena ne predstavlja predisponirajući faktor za razvoj displastičnih promena cerviksa, kao ni cervikalnog karcinoma (de Carvalho i sar., 2012). Određene studije, pak, pokazuju i pozitivnu vezu između polimorfizma gena za IFN- γ i nastanka cervikalnog karcinoma.

U ovom istraživanju pokazalo se da ne postoje značajne razlike u distribuciji i produkciji gena za IL-12 među grupama citološkog i kolposkopskog nalaza. Niske produkcije homozigotnog AA alela imale su najveću učestalost u kontrolnoj grupi, dok je kod ASCUS najučestaliji bio AC alel. U citološkim nalazima LSIL i HSIL u 50% bila je zastupljena rizična, niska produkcija ovog gena. Studije sprovedene u Koreji pokazala je da polimorfizam gena za IL-12B u regionu rs3212227 AC/CC povećava rizik za nastanak cervikalnog karcinoma, ali da razlika nije statistički značajna u odnosu na žene kod kojih ovaj polimorfizam nije registrovan (Han i sar., 2008). Slični rezultati objavljeni su i u studiji sprovedenoj u Kini.

Ova studija je pokazala da starija životna dob povećava rizik za razvoj HSIL promena tri puta. Drugi autori takođe navode da su žene starosne dobi između 46 i 55 godina u najvećem riziku za razvoj HSIL promena (Tao i sar., 2014).

Istraživanja pokazuju da i drugi faktori uključujući socioekonomske faktore, BMI, pušenje, broj porođaja utiču na perzistentnu HPV infekciju, kao i perzistenciju drugih genitalnih infekcija. U ovoj studiji, školska sprema predstavljala je faktor rizika za razvoj HSIL promena. Studija Khan-a i saradnika iz 2005. godine koja je ispitala uticaj socioekonomskih faktora na razvoj CIN III promena kod žena sa HR-HPV infekcijom pokazala je da rizik za CIN III raste sa smanjenjem nivoa obrazovanja.

Prekomerna telesna težina koja se karakteriše kao BMI>25 predstavlja kofaktor koji kod žena sa HR-HPV infekcijom povećava šansu za razvoj LSIL i HSIL promena 2-3 puta (Marathur i sar., 2009; Lee i sar., 2013). Slični rezultati dobijeni su i u ovoj studiji. Kod pacijentkinja kod kojih je su registrovane LSIL ili HSIL promene, nutritivni status, izražen preko BMI, bio je značajno viši u odnosu na žene sa drugim cervikalnim nalazom i svrstan je u kategoriju gojaznih.

Ovo istraživanje je pokazalo da je faktor koji povećava učestalost lezija bilo kog stepena (ASCUS, LSIL, HSIL) povezan sa odsustvom upotrebe kondoma. U kontrolnoj grupi učestalost upotrebe kondoma iznosila je 70%. Zbog smanjene upotrebe kondoma, šanse za

razvoj cervikalnih promena bile su veće u svim ispitivanim grupama. Mogućnost za razvoj HSIL promena bila je 5 puta veća kod ispitanica koje nisu koristile kondom (OR=5.65, 95% CI 1.738-20.447), dok je šansa za razvoj LSIL promena bila 4 puta veća (OR=4.02, 95% CI 1.579-10.260). Ispitanice sa HR-HPV infekcijom koje nisu koristile kondom imale su 2 puta veću šansu za nastanak ASCUS-a (OR=2.02, 95% CI 1.119-4.324). Protektivna uloga kondoma pokazana je i u drugim studijama. Konstantna upotreba kondoma utiče na prevenciju HPV infekcije, povećava šansu za eliminacijom već postojeće HPV infekcije i dovodi do regresije CIN promena bez primene hirurških intervencija (Lam i sar., 2014). Izlaganje semenjoj tečnosti kod HR-HPV pozitivnih žena povećava rizik za razvoj prekanceroznih lezija, pa upotreba kondoma značajno sprečava njihov nastanak (Kim i sar., 2012).

Veći broj seksualnih partnera registrovan je u gotovo svim ispitivanim grupama osim u grupi ispitanica sa HSIL nalazom gde je iznosio nešto ispod 40%. Smatra se da je veći broj seksualnih partnera značajan za sticanje HPV infekcije, ali ne i za progresiju već postojećih promena. Prethodno sprovedene studije pokazuju da je broj seksualnih partnera u pozitivnoj korelaciji sa rizikom za nastanak HPV infekcije (Sanchez Aleman i sar., 2011). Vaccarella i saradnici u studiji objavljenoj 2006. godine pokazali su da veći broj seksualnih partnera povećava šansu za razvojem HPV infekcije.

Koinfekcije predstavljaju značajan kofaktor u patogenezi cervikalne HR-HPV infekcije i progresiji cervikalnih promena. Najčešće izolovani STD patogeni bili su *Chlamydia trachomatis* (CT), genitalne mikoplazme, *Cytomegalovirus* (CMV), virus humane imunodeficijencije (HIV), *Herpes simplexvirus tip -1, -2* (HSV-1,-2) *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Kod pacijentkinja sa LSIL i HSIL učestalost ranijih cervikalnih i vaginalnih infekcija je bila veća u odnosu na kontrolnu grupu. Literaturni podaci pokazuju da su žene sa HSIL promenama najčešće imale prethodne infekcije sa CT (Quinónez-Calvache i sar., 2016). Nasuprot ovim rezultatima, studija iz Italije je pokazala da je prevalencija udružene HPV i CT infekcije kod mladih žena znatno manja (2,7%) (Panatto i sar., 2015).

Studije pokazuju da multiparitet kod HR-HPV pozitivnih žena može biti povezan sa rizikom za razvoj HSIL promena na grliću materice (Castellsague i sar., 2003). Ovo istraživanje je pokazalo da su u odnosu na broj porođaja, dece i abortusa skoro sve upoređivane grupe bile jednake, ali ispitanice koje su imale teži oblik displazije imale su u proseku i najveći broj

porođaja. Šansa za nastanak HSIL promena bila je 5 puta veća kod onih ispitanica koje su imale veći broj porođaja.

Iako je u svim analiziranim grupama bio gotovo podjednak broj pušača, a prosečan pušački period iznosio je između 12 i 20 godina, najduži pušački staž imale su ispitanice koje su bile u HSIL grupi. Brojne studije pokazuju da se kod žena koje su pušači znatno češće registruje HR-HPV infekcija (Chatzistamatiou i sar., 2013), kao i da se prevalencija HR-HPV infekcije povećava sa povećanjem broja cigareta (Vaccarella i sar., 2008). Nasuprot ovim rezultatima, studija Plummer-a i saradnika pronašla je da na nastanak cervikalnih lezija uticaj nisu imali ni vreme početka pušenja, kao ni dužina pušačkog staža (Plummer i sar., 2003).

Prethodne studije koje su ispitivale povezanost između OC i cervikalne kancerogeneze dale su oprečne rezultate. Ovim istraživanjem pokazano je da upotreba OC nije u korelaciji sa displastičnim promenama koje se razvijaju na grliću materice međutim ograničenje ove studije je što veliki broj žena nikada nisu koristile OC. Pozitivna korelacija između upotrebe OC koje sadrže kombinovane hormonske preparate i nastanka cervikalnih HPV lezija uočena je u studiji Marksa i saradnika iz 2011. godine.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

- **Tasić D**, Lazarevic I, Knezevic A, Tasic L, Pikula A, Perisic Z, et al. The impact of environmental and behavioural cofactors on the development of cervical disorders in HR-HPV-infected women in Serbia. *Epidemiol Infect* 2018; 146: 1714-1723.
- **Tasic D**, Pravica V, Cupic M. Cytokine genes polymorphisms of TNF- α , IFN- γ and IL-12 as potential predictors in the onset of cervical disease associated with HR HPV infections. *Medicinski podmladak-Medical youth* 2015; 66: 21-24
- Cupic M, Pravica V, Lazarevic I, Banko A, Karalic D, **Tasic D**, Jovanovic T. The role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in viral infections. *Arch Biol Sci Belgrade* 2014; 66: 545-550.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom „Povezanost polimorfizama gena za TNF- α , IFN- γ i IL-12 sa nastankom cervikalne intraepitelijalne neoplazije kod žena sa infekcijom humanim papiloma virusom“ dr Dijane Tasić dala je značajne rezultate koji se odnose na veoma aktuelnu problematiku vezanu za HPV cervikalnu kancerogenezu, što ovaj rad čini aktuelnim i predstavlja originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na utvrđivanje uloge i

povezanosti polimorfizama gena koji kodiraju proinflamatorne citokine kao i kofaktora za nastanak CIN na grliću materice kod žena sa HR HPV infekcijom. Utvrđivanje genotipa HPV odnosno njegovog tumorskog potencijala je svakako ključni dijagnostički marker za praćenje i prognozu perzistentne HPV cervikalne infekcije i marker koji značajno determiniše terapijski postupak. Ipak, novija istraživanja jasno upućuju da određivanje konstitucionalnih genskih polimorfizama inflamatornih citokina, kao i kofaktora, ima veliki značaj u predikciji HPV udružene cervikalne bolesti, što može da doprinese ranijoj i pouzdanijoj dijagnozi bolesti, a time i adekvatnijoj i uspešnijoj terapiji.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata, naučna i stručna kompetentnost mentora prof. dr Maje Čupić i komentora prof. dr Vere Pravice, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da je istraživanje izvršeno kompetentno i na savremen način. 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, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dijane Tasić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.05.2019. god.

Mentor

Prof. dr Maja Ćupić,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Komentor

Prof. dr Vera Pravica,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Članovi komisije

Prof. dr Živko Perišić,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Prof. dr Ivana Lazarević,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Prof. dr Aleksandra Knežević,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Prof. dr Branka Popović,
Univerzitet u Beogradu, Stomatološki
fakultet

Prof. dr Dejan Baskić,
Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet
Medicinskih nauka