

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ КАНДИДАТА ГОРДАНЕ КОВАЧЕВИЋ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

1. Датум и орган који је именовao комисију
21.04.2016. године, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду
2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:

др Михајла Ђан, ванредни професор, Генетика, 17.07.2013., Природно-математички факултет Нови Сад, председник

др Петар Кнежевић, ванредни професор, Микробиологија, 01.07.2015., Природно-математички факултет Нови Сад, ментор

др Весна Милошевић, редовни професор, Микробиологија, 26.01.2012., Медицински факултет Нови Сад, ментор

др Ивана Хрњаковић Цвјетковић, ванредни професор, Микробиологија, 18.03.2016., Медицински факултет Нови Сад, члан

др Александра Кнежевић, ванредни професор, Микробиологија, 28.10.2014.

Медицински факултет, Београд, члан

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:
Гордана, Владимир, Ковачевић
2. Датум рођења, општина, држава:
20.08.1967., Винковци, Хрватска
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив:
Природно-математички факултет, дипломске академске студије биолошког профила, професор биологије
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:
Пољопривредни факултет, Нови Сад, “Утицај токсичних концентрација Cd, Pb и Ni на морфолошку и анатомску грађу листова младих биљака пшенице (*Triticum aestivum* L.)”, Физиологија биљака, 22.12.1997. године.
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
Физиологија биљака

III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Типизација Хуманих папилома вируса (ХПВ) и молекуларне варијанте идентификованих типова“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Истраживање је спроведено у складу са постављеним циљевима, у периоду од јануара 2014. године до новембра 2015. године. Истраживање је обухватило 564 особе женског пола, старости од 18 до 69 година. Сви узорци ендоцервикалних брисева су тестирани на присуство 12 високо онкогених типова ХПВ, real-time PCR методом. ХПВ типови који су показали највећи проценат заступљености, подвргнути су молекуларној карактеризацији и филогенетској анализи.

Од укупно 564 анализираних жена, 292 (51,8%) је било ХПВ ДНК позитивно. Резултати ХПВ генотипизације су показали следећу заступљеност ХПВ типова: 34,2% ХПВ 16; 20,2% ХПВ 31; 13% ХПВ 51; 11,6% ХПВ 33; 11% ХПВ 18; 11% ХПВ 52; 10,3% ХПВ 56; 8,9% ХПВ 39; 8,6% ХПВ 45; 8,2% ХПВ 58; 6,2% ХПВ 59 и 5,1% ХПВ 35. У испитиваном узорку жена Јужнобачког округа, 119/292 (40,8%) је имало мешовиту ХПВ инфекцију, док је инфекција са једним типом ХПВ утврђена код 173/292 (59,2%) ХПВ позитивних жена; инфекцију са два типа је имало 76/292 (26,1%); са три типа 24/292 (8,2%), док је инфекцију са четири и више типова имало 19/292 (6,5%). Потом је извршена процена повезаности одређеног ХПВ генотипа у односу на животну доб и цитолошку дијагнозу испитаница. ХПВ типови 16 и 33 најчешћи су у старосној групи од 31-40 година (25,5% и 6,21%), док су типови ХПВ-18, 31 и 51 најчешће откривени код жена млађих од 30 година (7,04%, 8,16%, а 12,3%). Када је у питању цитолошка дијагноза, код жена са ASCUS цитологијом најчешћи су нађени ХПВ 16 (11,35%) и ХПВ 31 (11,97%), у групи жена са нискостепеним интраепителним лезијама (ЛСИЛ) најчешћи су ХПВ 16 (31,50%), ХПВ 51 (7,95%) и ХПВ 45 (5,62%), док је у групи жена са високо степеним интраепителним лезијама (ХСИЛ) најчешћи ХПВ 16 (53,59%) и ХПВ 33 (10,33%).

У оквиру овог рада извршена је евалуација различитих кофактора ризика који доприносе стицању и перзистирању ХПВ инфекције. Преваленција ХПВ инфекције је разматрана у односу на социо-демографске карактеристике: старост, брачно стање, ниво образовања, број порођаја и број прекинутих трудноћа. Корелација између присуства ХПВ инфекције са нивоом образовања и бројем прекинутих трудноћа није утврђена, али је утврђено да су старост ($p=0,002$), брачно стање ($p=0,002$) и број порођаја ($p=0,047$) детерминанте које корелирају са присуством ХПВ инфекције. Ризик од инфекције је 3,4 пута већи код жена млађих од 25 година, док је ризик код жена од 45 до 50 година 0,5. Неудате жене имају већи ризик од инфекције у односу на жене у брачној заједници, док жене које су родиле једном или два пута имају мањи ризик од присуства инфекције у односу на оне који нису родиле. Затим су разматрани фактори ризика који се односе на очување сексуалног и репродуктивног здравља. Резултати су показали да испитанице које су у последње две године успоставиле везу са једним партнером имају два пута мањи ризик за добијање ХПВ инфекције у односу на жене које су успоставиле везу са два партнера, док код жена које су оствариле везу са три или више партнера ризик расте на 3,2. Коришћење кондома при сваком сексуалном односу, навика пушења, употребе оралних контрацептива и присуство других полно преносивих инфекција не представља значајане факторе ризика, али је утврђено да жене које конзумирају алкохол ($p=0,034$) имају двоструко већи ризик за стицање инфекције у односу на оне које га не користе.

У спроведеном истраживању, ХПВ типови: 16, 18, 31, 33 и 51 су показали веома висок степен заступљености међу женама војвођанске популације. Молекуларна структура наведених ХПВ типова је

детаљније одређена методом секвенцирања. ХПВ типови: 16, 18, 31 и 33 су секвенцирани на нивоу Л1 гена, док је ХПВ тип 51 детаљније анализиран PCR-RFLP методом, на нивоу Л1, Л2 и Е1 гена. Филогенетска анализа ХПВ секвенци типа 16 је показала да је највећи проценат варијанти овог типа 27/28 (96,4%) класификован у европске варијанте, односно, припада линији А. При томе, 6/27 (22,2%) припада подлинији А3, а 21/27 (77,7%) подлинији А4. Један изолат 1/28 (3,6%) показао је филогенетску сродност са варијантама линије Д (подлинија Д1). Три изолата ХПВ типа 18 су груписна у линију А (подлинија А1 и А2), док су 2 изолата издвојена као посебан огранак. Филогенетска анализа три изолата ХПВ 31 из наше средине, потврдила су припадност линијама: А (подлинија А1), Б (подлинија Б2) и Ц. Сви изолати ХПВ типа 33 припадали су линији А (подлинија А1 и А2). Генетичка удаљеност између изолата истог генотипа, из нашег подручја је била мања од 2%, што потврђује сличност на нивоу варијанте. Ради одређивања хетерогености унутар ХПВ типа 51, извршена је молекуларна карактеризација 11 одабраних ХПВ ДНК позитивних изолата на нивоу Е1, Л1 и Л2 гена, PCR-RFLP методом. Сви изолати ХПВ типа 51 су показали висок степен сличности са линијом А (подлинија А1). Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације представљају прве систематичне податке о распрострањености 12 високо ризичних типова ХПВ, као и податке о геномској варијабилности и филогенетској сродности најпревалентнијих ХПВ код жена са подручја Јужнобачког округа. Најзаступљенији типови ХПВ у нашем региону су показали усклађеност са европским варијантама, али су резултати истраживања показали да у нашем региону циркулишу и не-европске варијанте које одликује већи онкогени потенцијал. Типизација ХПВ примењеним методама је од велике користи у раном откривању малигне трансформације инфицираних ћелија и превенцији рака грлића материце. Докторска дисертација „Типизација Хуманих папилома вируса (ХПВ) и молекуларне варијанте идентификованих типова“ написана је на 149 страна текста, од чега је садржај тезе подељен у 9 поглавља:

- Увод- 2 стране,
- Општи део- 58 страна
- Циљеви истраживања-1 страна
- Материјал и методе- 9 страна
- Резултати- 31 страна
- Дискусија-20 страна
- Заључци-3 стране
- Литература-16 страна
- Прилози-9 страна

У докторској тези се налазе захвалница, листа скраћеница, листа илустрација, табела и графикана, садржај, на почетку рада, а на крају кључна документацијска информација на српском и енглеском језику и биографија кандидата. Рад садржи 39 слика, 19 табела, 6 графикана и 223 литературних навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У поглављу УВОД детаљно је описана улога *Humanih papiloma virusa* (ХПВ) у настанку карцинома грлића материце и карцинома других локализација код човека. Јасно је указано на значај раног откривања ХПВ инфекције лабораторијском дијагностиком. Утврђивање геномске варијабилности и филогенетске сродности најпревалентнијих ХПВ типова који циркулишу на подручју Јужнобачког округа, АП Војводине од користи су у процени онкогеног потенцијала циркулишућих типова и ризика за настанак малигнитета у инфицираној особи.

Поглавље ОПШТИ ДЕО је подељено у 9 потпоглавља. У првом делу су приказане опште одлике породице *Papillomaviridae*, затим је дата номенклатура и класификација ХПВ, а потом су описане и објашњене интратипске варијанте најпревалентнијих ХПВ. У другом делу је приказана грађа и структура ХПВ, са посебаним освртом на значај и улогу вирусних гена и њихових протеинских продуката који имају улогу у репликацији самог вируса и трансформацији инфициране ћелије. У трећем делу објашњена је вирусна репликација, транскрипција и транслација, а у четвртном делу подела ХПВ према локализацији инфекције и онкогеном потенцијалу. У петом делу описане су врсте ХПВ инфекција. Објашњена је латентна и продуктивна инфекција, интеграција вирусног генома у хумани геном и начини избегавања имуног одговора вируса од стране домаћина. У шестом делу приказани су кофактори ризика за стицање ХПВ инфекције. У седмом делу дати су епидемиолошки подаци који се односе на инциденцију и морталитет од рака грлића материце у свету и нашој земљи. У осмом делу приказане су мере превенције против рака грлића материце на примарном, секундарном и терцијерном нивоу. Девето потпоглавље описује различите методе доказивања и генотипизације ХПВ.

ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА су утврђивање заступљености различитих онкогених типова ХПВ код испитаница са подручја Јужнобачког округа (АП Војводина) и генотипска варијабилност доказаних типова ХПВ, анализом ДНК секвенци и PCR-RFLP методом.

Поглавље МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ је подељено је у три целине. У првом потпоглављу дат је детаљан опис прикупљања узорака за испитивање, као и садржај анкетних упитника. У другом делу детаљно су описане различите методе за доказивање ХПВ, укључујући изолацију нуклеинских киселина: генотипизацију 12 високоризичних ХПВ, real-time PCR методом на нивоу E7 гена; поступак умножавања дела ХПВ L1 гена, консензус прајмерима и детаљан поступак секвенцирања ХПВ изолата на нивоу L1 гена. Описана је биоинформатичка обрада података добијених секвенцирањем и приказане су нуклеотидне секвенце прузете из GenBank базе података коришћене у филогенетској анализи. Описан је поступак PCR-RFLP методе, са секвенцама коришћених прајмера и карактеристикама рестрикционих ензима. На крају, приказане су методе статистичке анализе података.

Комисија сматра да су коришћени материјал и методе савремени, довољно детаљно описани, прецизни и адекватни за добијање валидних резултата.

РЕЗУЛТАТИ истраживања су приказани у шест потпоглавља. У првом потпоглављу дате су демографске карактеристике испитиване популације. У другом потпоглављу су приказани резултати генотипизације real-time PCR методом, који се односе на распрострањеност 12 високоризичних типова ХПВ у популацији испитанца Јужнобачког округа, АП Војводине. Резултати генотипизације су потом груписани и приказани у односу на животну доб и цитолошки резултат испитаница. Резултати генотипизације упоређивани су са ХПВ генотиповима профилактичких вакцина. Треће потпоглавље садржи резултате који се односе на кофакторе ризика за стицање и перзистирање ХПВ инфекције. Анализа хроматограма и начин идентификације геномских секвенци које су добијене методом секвенцирања приказан је у наредном

потпоглављу. Филогенетска анализа најзаступљенијих високо онкогенних типова ХПВ урађена је на нивоу Л1 гена у односу на референтне генотипове. Ради сагледавања генетичког диверзитета ХПВ изолата, добијене секвенце су анализирание заједно са секвенцама које су преузете из GenBank базе података. На крају, у посебном потпоглављу, приказани су резултати молекуларне карактеризације ХПВ типа 51 PCR-RFLP методом на нивоу Л1, Л2 и Е1 гена.

Комисија сматра да је кандидаткиња јасно, прегледно, адекватно и систематично представила резултате добијене у току овог истраживања.

Поглавље ДИСКУСИЈА подељено је у три потпоглавља, у којима су резултати истраживања објашњени, упоређени са подацима истраживања других аутора и продискутовани у светлу најновијих научних достигнућа у вези са предметом истраживања. У првом потпоглављу дискутовани су резултати ХПВ генотипизације real-time PCR методом. Прво су разматрани и анализирани резултати који се односе на преваленцију ХПВ инфекције у испитиваном узорку, затим је дискутована добно-специфична заступљеност инфекције. Посебан нагласак у овом делу дискусије је стављен на интеракцију инфекције одређеним ХПВ типом у односу на животну доб и цитолошки налаз испитаница. Поред тога, у овом потпоглављу су представљени и тренутно владајући ставови о потреби укључивања ХПВ ДНК тестирања у националне скрининг програме рака грлића материце, као и ставови о примени профилактичких вакцина. У другом потпоглављу размотрени су и анализирани резултати који указују на најзначајније факторе ризика за стицање и перзистирање ХПВ инфекције. У трећем потпоглављу дискутовани су резултати који се односе на генетску варијабилност најпревалентнијих ХПВ генотипова на простору АП Војводине. Најзаступљенији онкогени ХПВ типови у нашем региону дискутовани су и поређени са типовима исте групе, у осталим деловима света, ради стицања увида у филогенетску и филогеографску сродност. У завршном делу, дискутована је и објашњена доминација одређених типова и/или њихових линије/подлинија на просторима Јужнобачког округа АП Војводине.

Комисија сматра да је у овом поглављу кандидаткиња продискутовала резултате истраживања на јасан и научно утемељен начин, поредећи их са резултатима и тренутно владајућим ставовима доступним у литературним изворима публикованим од стране различитих аутора.

У поглављу ЗАКЉУЧЦИ, на основу добијених резултата рада изведено је четрнаест закључака, који су јасно и разумљиво формулисани и у складу су са постављеним циљевима истраживања.

У поглављу ЛИТЕРАТУРА наведено је 223 литературних навода, од којих већина представља радове публиковане у последњих неколико година у водећим страним научним часописима.

У поглављу Прилози дато је 39 нуклеотидних секвенци које су коришћене у филогенетској анализи и приказане су нуклеотидне дистанце између секвенци ХПВ типа 16 из нашег региона, у односу на референтне генотипове.

Комисија позитивно оцењује све делове 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 часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара

2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

M23

1. Kovacevic G., Nikolic N., Jovanović-Galović A., Hrnjaković-Cvjetkovi I., Vuleta D. Patic A., Radovanov J., Milošević V. Frequency of twelve carcinogenic human papilloma virus types among women from the South Backa region, Vojvodina, Serbia. Turk J Med Sci, 2016; 46: 97-104.
2. Kovačević G., Milošević V., Hrnjaković-Cvjetkovi I., Petrović V., Stefan-Mikić S., Radovanov J., Jovanović-Galović A., Patic A., Elez I. (2014). Significance of molecular diagnostics in human papilloma virus (HPV) determination. Arch Biol Sci, 66(1):51-56.

M34

1. Milosevic V., Kovacevic G., Vinarz Z., Marinkovic G., Brasanac B., Petrovic V. HPV prevalence and risk factor profile in unvaccinated young women in Vojvodina, Serbia. 30th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops, September 17-21, 2015 Lisabon, Portugal. Book of Abstracts, p 197
2. Kovacevic G., Vuleta D., Hrnjakovic Cvjetkovic I., Jovanovic Galovic A., Radovanov J., Petrovic V., Milosevic V. Oncogenic human papillomavirus (HPV) type distribution among women in the age group 30 to 39 in Vojvodina, Serbia. 16th International Congress on Infectious Diseases, April 2-5, 2014. Cape Town, South Africa. ISE192.
3. Kovacevic G., Hrnjakovic Cvjetkovic I., Jovanovic Galovic A., Nikolic N., Vuleta D., Radovanov J., Patic A., Milosevic V. Distribution of HPV type 16, 18 and 45 in women population in one region of Serbia. The 6th Eurasia Congress of Infectious Diseases (EACID), September 24- 27, 2014. Belgrade, Serbia. Abstract Book, p.417.
4. Kovacevic G., Hrnjakovic Cvjetkovic I., Jovanovic-Galovic A, Nikolic N., Vuleta D, Radovanov J., Patic A., Milosevic V. Prevalence of HPV types 16, 18, 6 and 11 in young women from South Backa Region. 48th Days of preventive medicine. International Congress, Nis 23-26. Septembar 2014. Book of Abstracts, p. 36

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата овог истраживања изведени су следећи закључци:

- Преваленција ХПВ инфекције код тестираних жена Јужнобачког округа, АП Војводине износи 51,8%.
- Инфекција једним ХПВ типом потврђена је код 59,2% жена, са два ХПВ типа код 26,1%, са три типа код 8,2%, а са четири и више типова код 6,5% жена позитивних на ХПВ инфекцију. Најзаступљенији високоонкогено ризични ХПВ типови су: ХПВ16 (34,2%), ХПВ31 (20,2%), ХПВ51 (13%), ХПВ33 (11,6%), ХПВ52 (11%) и ХПВ18 (11%). ХПВ типови 16 и 33 су најзаступљенији у старосној групи од 31 до 40 година (25,5% и 6,21%), док су ХПВ типови 18, 31 и 51 најчешће доказани код жена млађих од 30 година (7,04%, 8,16%, и 12,3%).
- Код жена са цитологијом типа ASCUS најзаступљенији су ХПВ16 (11,35%) и ХПВ 31(11,97%), у групи жена са ниско степеним интраепителијалним лезијама (ЛСИЛ) најчешћи су ХПВ 16 (31,50%), ХПВ 51 (7,95%) и ХПВ 45 (5,62%), док су у групи жена са високо степеним интраепителијалним лезијама (ХСИЛ) најприсутнији ХПВ 16 (53,59%) и ХПВ 33 (10,33%).
- Корелација присуства ХПВ инфекције са нивоом образовања и бројем прекинутих трудноћа није

утврђена, али је утврђено да старост, брачни статус и број порођаја представљају ризик за присуство ХПВ инфекције. Ризик од инфекције износи 3,4 код жена млађих од 25 година, а код жена старости од 45-50 година ризик је 0,5. Неудате жене имају већи ризик од настанка инфекције у односу на удате, а такође жене које су рађале једном или два пута имају мањи ризик од присуства инфекције у односу на оне које нису рађале.

- Испитанице које су у последње две године оствариле везу са једним партнером имају два пута мањи ризик за стицање ХПВ инфекције у односу на жене које су оствариле везу са два партнера, док код жена које су оствариле везу са три и више партнера ризик расте на 3,2.
- Употреба кондома при сваком сексуалном односу, пушење цигарета, употреба оралних контрацептивних средстава и присуство осталих сексуално преносивих инфекција не представљају значајне кофакторе ризика за настанак или перзистенцију ХПВ инфекције, али је утврђено да жене које конзумирају алкохол имају два пута већи ризик у односу на оне које га не користе.
- Висок проценат заступљености високоонкогенних типова 16 и 18 (45,5%) оправдава примену бивалентне (ХПВ2) и квадрилентне (ХПВ4) профилактичке вакцине, од које се очекује смањење инфекција и до 50%, а применом деветовалентне вакцине би се остварио превентивни ефекат чак код 90% испитиваних жена.
- Филогенетским испитивањем 39 ХПВ изолата, на нивоу Л1 гена, пореклом из Јужнобачког округа, АП Војводине, потврђена је припадност идентификованих генотипова роду *Alpha-papillomavirus* и припадност ХПВ типова: 16, 31 и 33 високо онкогеној врсти Алфа-9, а ХПВ-типа 18 врсти Alpha- 7.
- Филогенетска анализа нуклеотидних секвенци ХПВ типа 16 је потврдила да се највећи број изолата из Јужнобачког округа, АП Војводине групише у линију А (подлиније А3 И А4), док се један изолат издвојио у линију Д (подлинија Д1).
- Филогенетска анализа добијена на основу нуклеотидних секвенци ХПВ типа 18 је потврдила припадност наведеном генотипу, при чему се три изолата групишу у линију А, док се два изолата издвајају као посебне гране.
- Филогенетска анализа добијена на основу три ХПВ 31 изолата са нашег подручја је потврдила припадност линијама А, Б и Ц.
- Филогенетска анализа добијених ХПВ 33 изолата из нашег истраживања је потврдила припадност линији А (подлиније А1 и А2).
- Све добијене нуклеотидне дистанце су показале да су разлике између испитиваних и референтних ХПВ секвенци на нивоу варијанти, односно мања од 2%.
- Примена PCR-RFLP методе је указала да сви изолати ХПВ-типа 51 показују веома висок степен сличности линији А (подлинији А1).

Хетерогеност ХПВ типова и линија на подручју АП Војводине може се приписати интензивном кретању и миграцијама становништва у протеклим деценијама. У прилог томе иде и утврђена уједначеност генотипских варијанти ХПВ, односно низак проценат нуклеотидних дистанци између варијанти исте линије, што је последица ниске стопе променљивости ових вируса. Добијени резултати представљају основу за даље проучавање дистрибуција ХПВ, одређених типова и генетичких варијанти у жена војвођанске популације. Рутинска детекција ХПВ инфекција и одговарајућих високо онкогенних типова вируса у узорцима је од великог клиничког значаја у превенцији појаве и раном откривању малигних алтерација ћелија грлића материце.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

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

Кандидаткиња мр Гордана Ковачевић је веома студиозно приступила обради добијених резултата. Они су у овој докторској дисертацији приказани на адекватан, разумљив и прегледан начин. Добијени резултати су такође адекватно статистички обрађени. Добијене резултате је објективно, аналитички и критички упоредила са резултатима сличних истраживања других аутора, узимајући у обзир најновије литературне изворе. Резултати су зрело и критички продискутовани на основу чега су изведени закључци који дају одговоре на постављене циљеве ове докторске дисертације.

Комисија даје позитивну оцену на начин на који је кандидат приказао и тумачио резултате истраживања.

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 докторска дисертација у потпуности урађена и написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе, као што су адекватан увод и преглед досадашњих литературних података и постојећих истраживања, затим дефинисање проблема и циљева истраживања, као и приказ методологије рада, јасан и систематичан приказ резултата и њихову адекватну анализу и дискусију. Закључци су правилно изведени на основу добијених резултата и дате су смернице за даља истраживања у области која је предмет дисертације.

Комисија закључује да дисертација садржи све битне елементе.

По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Сагледавањем рада у целини, увидом у детаљно разложену проблематику истраживања и цитирану литературу, као и анализу резултата, Комисија закључује да је докторска дисертација оригинално научно дело које представља важан допринос науци.

Резултати студије представљају прве доступне податке о распрострањености 12 високо ризичних типова ХПВ, као и податке о геномској варијабилности и филогенетској сродности најпревалентнијих типова ХПВ код жена са подручја Јужнобачког округа. Најпревалентнији ХПВ типови нашег региона су показали припадност европским изолатима, али су нађене и не-европске варијанте. Низак проценат генетичких дистанци у оквиру истог ХПВ типа је у складу са ниском стопом мутација код ових вируса. RFLP метода се може користити као брза и јефтинија метода за одређивање појединих линија ових вируса, као што је диференцирање две главне линије ХПВ типа 51, које имају различит онкогени потенцијал. Резултати представљају изузетан допринос епидемиолошкој процени реалних потреба увођења рутинске имунизације против високо превалентних генотипова присутних у преанцерозним променама на грлићу материце инфицираних жена са нашег подручја. Типизација ХПВ вируса примењеним методама може бити од велике користи у раном откривању малигне трансформације инфицираних хелија и превенцији карцинома грлића материце.

X ПРЕДЛОГ

На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже:
Да се докторска дисертација “Типизација Хуманих папилома вируса (ХПВ) и молекуларне варијанте идентификованих типова”, кандидата мр Гордане Ковачевић прихвати, а кандидату одобри одбрана.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

У Новом Саду, 28.04.2016.

Др Михајла Ђан, редовни
професор, ПМФ Нови Сад, председник

Др Петар Кнежевић, ванредни
професор, ПМФ Нови Сад, ментор

Др Весна Милошевић,
редовни професор, Медицински факултет Нови Сад, ментор

Др Ивана Хрњаковић Цвјетковић, ванредни
професор, Медицински факултет Нови Сад

Др Александра Кнежевић, ванредни
професор, Медицински факултет Београд

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.