

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.06.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Povezanost geneti ke varijabilnosti Epštajn-Bar virusa i oboljenja udruženih sa Epštajn-Bar virusnom infekcijom“, kandidata dr Ane Banko, odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Maja Ÿupi – Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Ivana Lazarevi – Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Goran Stevanovi – Klinika za infektivne i tropske bolesti Klini kog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Jelena Milašin – Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Dobrila Stankovi or evi - Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Tanja Jovanovi .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Povezanost geneti ke varijabilnosti Epštajn-Bar virusa i oboljenja udruženih sa Epštajn-Bar virusnom infekcijom“ sadrži slede a poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metodologija, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Rad sadrži 26 tabela, 22 grafikona i 8 slika. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 154 navoda.

UVOD se sastoji iz pet celina. U prvoj celini opisan je istorijat i prikaz savremene klasifikacije Epstein-Bar virusa (EBV). Druga celina opisuje strukturu i karakteristike virusnog genoma, dok se u trećoj celini nalaze objašnjenja životnog ciklusa sa specifičnim osobinama koje prate latentnu infekciju. U četvrtoj celini opisuju se oboljenja udružena sa EBV infekcijom: infektivna mononukleoza (IM), infekcija kod pacijenata sa transplantiranim organom i nazofaringealni karcinom (NFK) i daje uvid u karakteristike kojima virus utiče na klinički tok oboljenja. Poslednja celina posvećena je detaljnom prikazu genetičke varijabilnosti tri EBV gena: EBNA-2, LMP-1 i EBNA-1, sa klasifikacijom genotipova, varijanti i subtipova, i posebnim osvrtom na mutacije i delecije koje predstavljaju potencijalne faktore kancerogeneze.

CILJEVI RADA su jasno definisani i podrazumevaju detaljnu identifikaciju EBV izolata pacijenata sa različitim oboljenjima udruženim sa EBV infekcijom. Pre svega, utvrđuju dominaciju EBV genotipa i određuju LMP-1 varijante i EBNA-1 subtipove. Takođe, ciljevi se odnose i na utvrđivanje moguće povezanosti polimorfizama različitih EBV gena, specifičnih mutacija i prirode oboljenja.

MATERIJAL I METODOLOGIJA obuhvata detaljno opisane procedure koje su korišćene u prikupljanju materijala i eksperimentalnom radu. U posebnim celinama opisane su karakteristike 360 pacijenata sa infektivnom mononukleozom, transplantiranim organom ili nazofaringealnim karcinomom tipa UCNT (engl. undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type). Zatim je sledio opis kliničkih uzoraka, krvi i parafinskih kalupa tkiva. U ovom poglavlju prikazani su i protokoli prema kojima se vršila deparafinizacija isečaka tkiva, izolovanje virusne DNK, dokazivanje EBNA-2, LMP-1 i EBNA-1 gena nested-PCR metodom, elektroforeza u agaroznom gelu, i DNK sekvenciranje delova navedenih gena. I konačno, opisani su postupci analize dobijenih sekvenci, poređenje sa referentnim sekvencama i filogenetike. Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćen je SPSS program.

REZULTATI su kroz 7 celina prikazani u vidu 39 priloga tj. 20 grafikona i 16 tabela uz prpratni tekst, koji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga. Prva celina prikazuje rezultate EBNA-2, LMP-1 i EBNA-1 gena nested-PCR metodom. U 2., 3. i 5. celini dati su rezultati genotipizacije na nivou EBNA-2 gena, određivanja varijanti i subvarijanti LMP-1 gena i određivanja subtipova i subvarijanti EBNA-1 gena. Detaljan opis

delecija, broja 33-bp ponovaka i dodatnih mutacija LMP-1 gena dat je u 4. celini. Poslednji delovi poglavlja Rezultati posvećeni su opisu filogenetske analize LMP-1 i EBNA-1 izolata, sa konstruisanjem filogenetskih stabala i ispitivanjem nukleotidnih distanci, kao i rezultatima ispitivanja povezanosti genetičke varijabilnosti virusa sa kliničkom slikom oboljenja.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezao 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 isti naučni interes. Značajan doprinos predstavlja analiza varijabilnosti virusnog genoma u odnosu na kliničke karakteristike određenog oboljenja, kao i identifikacija novih polimorfizama. Pažljivo su interpretirani i međusobni odnosi polimorfizama više gena, kao i njihov potencijalni uticaj na ishod kancerogeneze. Osim toga, predstavljene su tzv. geografske specifičnosti virusnog genoma, koje postoje i u izolatima iz Srbije.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja, a istovremeno ukazuju na značaj poznavanja varijabilnosti virusa za klinički tok oboljenja.

U poglavlju **LITERATURA** navedene su 154 bibliografske jedinice iz stranih i domaćih publikacija koje su citirane prema opšteprihvaćenim standardima.

B. Opis postignutih rezultata:

Devedeset od 360 uzoraka (25%) bilo je pozitivno na prisustvo EBV DNK, i takvi uzorci su dalje analizirani. Pozitivni uzorci dobijeni su od 33 pacijenta sa infektivnom mononukleozom (IM) (25,78%), 17 pacijenata posle transplantacije (T) (14,65%) i 40 sa UCNT (34,48%). EBNA-2 gen dokazan je kod 77 uzoraka (21,39%), LMP-1 kod 85 (23,61%), a EBNA-1 kod 87 uzoraka (24,17%).

Dominantan genotip EBNA-2 izolata bio je genotip 1, dokazan kod 69 uzoraka (89,61%). Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti EBNA 2 genotipova po grupama pacijenata sa različitim oboljenjima ($p=0,001$). Najveći procenat genotip 2 izolata bio je u grupi pacijenata sa transplantiranim organom (38,5%), dok u grupi pacijenata sa infektivnom mononukleozom ovaj genotip nije bio prisutan.

Dokazano je prisustvo 4 od sedam poznatih LMP-1 varijanti: B95-8, Kina 1, SK (Severna Karolina) i Med (Mediteran), sa dominacijom varijante B95-8 (31%). Identifikovane su i 2, do sada nepoznate varijante, Srb 1 i Srb 2 (Srbija 1 i 2). Distribucija LMP-1 varijanti me u oboljenjima statistički se značajno razlikovala: kod IM pacijenata dominirala je Kina 1 (36%); kod pacijenata nakon transplantacije B95-8 (35%); kod pacijenata sa UCNT Med (34%). LMP-1 delecije su otkrivene kod 39% izolata, i to: dve poznate delecije od 30-bp i 69-bp, i dve novoidentifikovane delecije od 27-bp i 147-bp. Najčešća i prisutna u svakoj grupi obolelih bila je 30-bp del (63%). Prisustvo delecije nije bilo povezano sa određenim oboljenjem, iako je me u izolatima pacijenata sa transplantiranim organom zabeležena najčešće u prisustvu delecija (53%). Kod UCNT izolata u prisustvu delecija je bila najmanja (29%). U okviru važnog rekombinantnog regiona LMP-1 gena, broj ponovaka od 33-bp me u izolatima varirao je od 2 do 6. Neke LMP-1 varijante imale su dodatne jedinstvene izmene aminokiselina: kod B95-8 izolata na lokusu 309 Ser nije bio izmenjen, kod Kine 1 na lokusu 322 Asn je bio jedinstven, a kod Severne Karoline jedinstvena je bila supstitucija (Asp→Asn) na lokusu 250. Takođe je pokazano da je prisustvo delecija povezano sa manjim brojem 33-bp ponovaka: 4,5 ponovka imalo je 100% izolata sa 27-bp del, 55% sa 30-bp del, 12% sa 69-bp del i 0% sa 147-bp del.

Identifikovana su 4 EBNA-1 subtipa: P-thr, kao najčešći, zatim P-ala, V-val i V-ala. Distribucija subtipova nije se razlikovala me u oboljenjima. Najčešći subtip P-thr (32%), dalje je klasifikovan u 6 subvarijanti (sv-1 do sv-6) pri čemu su P-thr-sv-2, P-thr-sv-4, P-thr-sv-5 i P-thr-sv-6 novoidentifikovane subvarijante. Različita distribucija subvarijanti P-thr prema oboljenjima statistički je visoko značajna ($p < 0,001$), pa je P-thr-sv-5 dokazan kao specifičan za UCNT isolate. U okviru P-ala subtipa, identifikovane su P-ala poznate subvarijante: P-ala-sv-1 i P-ala-sv-2, a 94% izolata pripadalo je P-ala-sv-2.

Ispitivanjem povezanosti prisustva EBV DNK sa nekim od kliničkih karakteristika oboljenja, utvrđeno je da ono korelira sa težinom kliničke slike me u pacijentima sa infektivnom mononukleozom. Takođe, me u uzorcima pacijenata sa UCNT, u prisustvu EBV DNK pozitivnih biopsija opada sa rastom TNM gradusa. Kod neidentifikovanih primarnih tumora (Tx) virusna nukleinska kiselina nije bila prisutna. Analiza varijabilnosti pojedinačnih gena, ali i njihova kombinacija u poređenju sa osobenostima oboljenja, pokazala je da broj ponovaka od 33-bp u okviru LMP-1 gena

korelira sa vrednostima ALT i težinom klini ke slike IM pacijenata, pa su tako pacijenti sa normalnim vrednostima ALT uvek imali više od 4,5 33-bp pon. Svi ambulantno le eni pacijenti imali su 4,5 33-bp ponovaka. U odnosu na LMP-1 deleciju, najlošiji TNM gradus (N3) UCNT bioptata bio je povezan sa prisustvom LMP-1 delecije (71%), dok je u estalost delecije u ostalim TNM gradusima bila je samo 18%. Ispitivane su kombinacije varijabilnosti izme u 2, odnosno 3 EBV gena, pa je tako identifikovano 10 razli itih grupa polimorfizama. Iako je naj eš i polimorfizam izme u sva tri gena (EBNA-2, LMP-1 i EBNA-1) genotip 1/B95-8/P-thr (22,5%), dokazana je veza izme u genotip 1/Med/P-thr polimorfizma sa NFK, a genotip 1/Kina 1/P-thr sa IM. LMP-1 varijante Kina 1, Severna Karolina i Srb 1 u ve ini slu ajeva povezane su sa odre enim EBNA-1 subtipom: Kina 1 sa P-thr (83%), SK sa P-ala (87%), dok je jedan Srb 1 izolat bio udružen sa P-thr. Tako e, V-ala subtip udružen je sa LMP-1 bez delecije, 81% izolata P-ala sa LMP-1 bez delecije, dok je jedini V-val imao LMP-1 deleciju. Sa povišenim vrednostima AST kod IM izolata, povezane su 2 polimorfizma: “sa LMP-1 del/P-thr” i “bez LMP-1 del/P-ala”. Kod povišenih vrednosti ALT, prisutan je samo polimorfizam “bez LMP-1 del/P-ala”. Polimorfizmi NFK izolata sa LMP-1 delecijom bili su povezani sa najlošijim TNM gradusom. Tako su izolati “sa del/P-thr” inili 71% izolata pacijenata sa udaljenim metastaziranjem (N3), a B95-8/P-thr, B95-8/P-ala, Med/P-ala i SK/P-ala nikada nisu bili udruženi sa udaljenim metastaziranjem. U grupi pacijenata sa transplantiranim organom pokazana korelacija izme u EBV polimorfizama i pola. LMP-1 izolati sa delecijom, kao i varijanta Kina 1, javljali su se samo kod osoba ženskog pola. Tako e, kod žena nikada nije bio prisutan subtip P-ala EBNA-1 gena. Sa druge strane, LMP-1 izolati bez delecije, kao i varijanta B95-8 bili su prisutni samo kod muškaraca.

Karakteristike

polimorfizama u klini kom toku nazofaringealnog karcinoma, ukazali su na mogu e prediktore progresije: genotip 1/ 4,5 33-bp pon/P-ala i genotip 1/>4,5 33-bp pon/P-thr.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Nakon 50 godina od otkri a Epstein-Barr virusa, i dalje je nepotpuno razumevanje specifi ne i složene komunikacije izme u virusa i doma ina. Brojna istraživanja usmerena su na prou avanje polimorfizma virusnih gena, ali i gena doma ina. kao faktora ishoda infekcije.

Dokazivanje EBV DNK u krvi pacijenata sa IM na početku infekcije, moguće je kod 52-100% pacijenata, da bi u poslednjim danima akutne faze bolesti ovaj procenat pao ispod 40%. Kod pacijenata nakon transplantacije, periodično testiranje krvi na prisustvo DNK herpesvirusa, predstavlja deo skrininga i monitoringa virusnih infekcija zbog moguće reaktivacije. Srbija, kao i Evropa i SAD, sa incidencijom od 0,5-1 na 100 000 ljudi godišnje, predstavlja neendemsko podneblje za NFK, a dominantni histopatološki tip, UCNT najčešći je i u endemskim zemljama Dalekog Istoka. Udruženost UCNT sa EBV može biti i do 100%.

Osnovna genotipizacija EBV, pre svega, podrazumeva definisane polimorfizme EBNA-2 gena. Dominantna uestalost genotipa 1, dokazanog kod 90% naših izolata, u korelaciji je sa do sada opisanom geografskom distribucijom, a najslabije je sa onom dokazanom u Sloveniji, Argentini i Brazilu (80-86%). Ni u ranijim studijama nije dokazana veza genotipa sa oboljenjem, ali je grupa pacijenata sa transplantiranim organom ove studije, u kojoj je zastupljenost genotipa 2 bila najveća (38%), potvrdila ranije opisane rezultate kod imunosuprimiranih pacijenata (23% genotipa 2).

Rezultatima ove studije pokazano je prisustvo 4 od sedam poznatih LMP-1 varijanti: B95-8, Kina 1, SK i Med, što je u korelaciji sa objavljenim evropskim podacima. U literaturi postoje podaci o izolovanju novih varijanti: SEA 1 i 2 (engl. South East Asia), Kina 4, V2, OC (engl. out of classification) i K (Kenya), a u ovom istraživanju pronađene su 2 nove varijante nazvane Srb 1 i Srb 2. Dokazana značajnost razlike u distribuciji LMP-1 varijanti među oboljenjima, potvrdila je rezultate drugih autora. Značajno je da varijante SK i Kina 1 nikada do sada nisu opisane kod evropskih, kao ni endemskih nazofaringealnih karcinoma.

Kod većine autora, LMP-1 delecija predstavlja karakteristiku geografskog i etničkog EBV polimorfizma, ali se u studijama iz endemskih područja za NFK, zastupljenost delecije takođe razlikuje između izolata NFK i zdravih nosilaca. U ovom istraživanju uestalost delecije bila je slična među svim grupama, ali je dokazana povezanost delecije sa najlošijim TNM gradusom UCNT izolata, slično istraživanju sa Tajlanda. Prema literaturnim podacima poznata je povezanost delecija sa EBV malignitetima, prvenstveno agresivnog toka, i opisan mogući mehanizam kontrole

metastaziranja od strane LMP-1. Pored dve poznate delecije od 30-bp i 69-bp, delecije od 27-bp i 147-bp, otkrivene u ovoj studiji, nisu dokazane od strane drugih istraživača.

Broj LMP-1 ponovaka od 33-bp se, prema podacima iz Rusije, Afrike, Japana, Kine, Aljaske i Argentine kreće se od 3-7, dok je u ovoj studiji on bio između 2 i 6. Do sada nije pokazano da broj ponovaka ima uticaj na transformacione sposobnosti LMP-1.

U odnosu na do sada opisane mutacije u okviru LMP-1 gena, identifikovane su tzv. geografski specifične aminokiseline izolata iz Srbije: a) Gly na poziciji 212 i Glu na poziciji 317 vezane su za 69-bp deleciju; b) Ser na poziciji 366 specifičan je za nazofaringealne izolate; c) Gln kao karakteristika varijante B95-8.

Na osnovu literaturnih podataka, najčešće je identifikovan EBNA-1 subtip u Evropi, kao i u Americi je P-thr. Za njim sledi P-ala, V-leu i vrlo retko V-val. EBNA-1 izolati ove studije klasifikovali su se na sledeći način, pri čemu je V-ala subtip bio nov među evropskim izolatima. Daljom klasifikacijom P-thr subtipa dobijeno je 6 subvarijanti, od kojih su jedino P-thr-sv-1 i P-thr-sv-3 već opisane kod izolata NFK, limfoma i mononukleoze u nekoliko studija van Evrope. Važno je istaći da podaci za NFK sa evropskog kontinenta ne postoje.

Među retkim istraživanjima koji se bave definisanjem kombinacije varijabilnosti EBNA-2, LMP-1 i EBNA-1 gena, odnosno definisanjem tzv. EBV polimorfizama, su kineska i argentinska studija, dok analognih studija na evropskom kontinentu među literaturnim podacima nema. Polimorfizam koji obuhvata sva tri gena analizirana u ovom istraživanju, suprotno objavljenim podacima, prvi put pokazuje različitost među grupama oboljenja. Studije iz Južne Amerike nisu pokazale povezanost EBNA-2 genotipa i LMP-1 varijanti, LMP-1 varijanti i EBNA-1 subtipova i EBNA-2 genotipova i EBNA-1 subtipova. U ovoj studiji, potvrđeni su ovakvi rezultati, izuzev dokazane statistički značajne povezanosti LMP-1 varijanti sa EBNA-1 subtipovima.

Pušenje se navodi kao jedan od najznačajnijih faktora rizika za NFK, pre svega kao okidač reaktivacije EBV infekcije. Među izolatima pacijenata iz Srbije, muškarci su činili većinu (73%) i pušača je bilo 66,3%, što u potpunosti korelira sa prethodno objavljenim podacima u svetu. Starosna incidencija NFK, u našoj zemlji korelira sa podacima iz endemskih regiona i zemalja u okruženju (pik je između 50-59 godina), za

razliku od SAD i drugih zemalja zapadne Evrope iji se pik incidencije nalazi u grupi starijoj za 5-10 godina.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:

U periodu izrade doktorske disertacije, a u vezi sa temom disertacije, kao i u oblasti istraživanja, dr Ana Banko autor je 4 rada objavljena u celini, i 6 prezentovanih saopštenja na stručnim skupovima:

Radovi objavljeni u celini:

1. **Banko A.**, Lazarevic I., Folic M., Cupic M., Jovanovic T. Prevalence of Epstein Barr virus in biopsy specimen of nasopharyngeal carcinoma from Serbian patients. Archives of Biological Sciences. 2014; 66: 537-544.
2. **Banko A.**, Lazarevic I., Cupic M., Stevanovic G., Boricic I., Jovanovic T. Carboxy-Terminal Sequence Variation of LMP1 Gene in Epstein-Barr-virus-associated Mononucleosis and Tumors from Serbian patients. Journal of Medical Virology 2012; 84: 632-642.
3. Cupic M., Lazarevic I., Pravica V., **Banko A.**, Karalic D., Naumovic R., Kravljaca M., Jovanovic T. The prevalence of the most important viral infections in renal transplant recipients in Serbia. Archives of Biological Sciences 2012; 64: 1285-1296.
4. **Banko A.**, Lazarevic I., Cupic M., Knezevic A., Stevanovic G., Krejovic-Trivic S., Jovanovic T. Korelacija PCR metode i specifičnih seroloških tehnika u dijagnostikovanju Epstein-Barr virusa kod pacijenata sa sindromom infektivne mononukleoze. Acta Chirurgica Iugoslavica 2009; 56: 71-76.

Saopštenja na skupovima:

1. **Banko A.**, Lazarevic I., Cupic M., Stevanovic G., Jovanovic T. Identification of LMP1 strains and sequence variations of their C terminal region in Serbian patients with Epstein-Barr-virus-associated diseases. 5th European Congress of Virology, Lyon, France, Virologie 2013; 17 (supple.2): p.258.

2. **Banko, A.**, Lazarevic, I., Foli M., Cupic, M., Jovanovic, T. Prevalenca Epstein-Barr virusa u biopstatima nazofaringealnih karcinoma kod pacijenata u Srbiji. IX Kongres Mikrobiologa Srbije – MIKROMED, Beograd, Zbornik radova 2013.
3. Cupic M., Lazarevic I., Pravica V., **Banko A.**, Karalic D., Naumovic R., Kravljaca M., Jovanovic T. The most common opportunistic viral infections in Serbian renal transplant recipients during two-year period (2010-2011). 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology and Joint Meeting with the European Society for Veterinary Virology, Madrid, Spain, Abstract book, 2012, p.239 (P-159).
4. Cupic M., Lazarevic I., Pravica V., **Banko A.**, Jovanovic T. The importance of viral infections in transplant recipient patients. 7th Balkan Congress of Microbiology – Microbiologia Balkanica, Beograd, Srbija, Proceedings 2011.
5. **Banko, A.**, Lazarevic, I., Cupic, M., Knezevic, A., Stevanovic G., Jovanovic, T. Correlation between results of specific serological tests and PCR in diagnosis of Epstein-Barr virus in patients with mononucleosis syndrome. 4th European Congress of Virology, Cernobbio, Lake Como, Italy, Abstract book, 2010, p.207 (733).
6. **Banko, A.**, Lazarevic, I., Cupic, M., Knezevic, A., Stevanovic G., Jovanovic, T. Mogu nosti dijagnostikovanja Epstein-Barr virusne infekcije kod pacijenata sa sindromom infektivne mononukleoze. VII Kongres Mikrobiologa Srbije – MIKROMED, Beograd, Zbornik radova 2010.

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju originalan naučni doprinos i pružaju prva saznanja o genetici koje varijabilnost EBV u našoj zemlji. Studija se bavi molekularnom analizom EBV izolata, dajući i detaljne informacije o polimorfizmima EBV gena, kao i njihovoj potencijalnoj povezanosti sa patogenetskim procesom.

Rezultati ukazuju na nova mesta za definisanje pojedinih kategorija varijabilnosti, opisuju novoidentifikovane mutacije, LMP-1 varijante i EBNA-1 subvarijante, i dokazuju posebne povezanosti između polimorfizama 2, odnosno 3 EBV gena. Takođe, identifikovane su geografski specifične mutacije, ali i izmene genoma koje su u korelaciji sa kliničkim tokom oboljenja.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „Povezanost geneti ke varijabilnosti Epštajn-Bar virusa i oboljenja udruženih sa Epštajn-Bar virusnom infekcijom“, kandidata dr Ane Banko, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Načelniku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju „Povezanost geneti ke varijabilnosti Epštajn-Bar virusa i oboljenja udruženih sa Epštajn-Bar virusnom infekcijom“ kandidata dr Ane Banko, i odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Tanja Jovanovi

Članovi Komisije

Prof. dr Maja Čupić

Doc. dr Ivana Lazarević

Doc. dr Goran Stevanovi

Prof. dr Jelena Milašin

Prof. dr Dobrila Stanković i drugi

Beograd, 22. septembar 2014. godine