

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 13.10.2017. године, прихваћен је извештај ментора др Драгане Марковић и др Биљане Божић Недељковић о урађеној докторској дисертацији **Дарка Б. Михаљице**, истраживача сарадника Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, под насловом „**Потенцијал рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља**“, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Драгана Марковић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, др Биљана Божић Недељковић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Жељко Радуловић, Assistant Professor, School of Biological and Physical Sciences Northwestern State University, LA, USA, др Снежана Томановић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду и др Љубиша Ж. Станисављевић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Дарка Михаљице**, под насловом „**Потенцијал рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља**“, обухвата 100 страна текста без прилога, 26 слика и једну табелу. Докторску дисертацију чине: Насловна страна

на српском и енглеском језику, Подаци о менторима и члановима комисије, Страна са подацима о институцији у којој је урађен експериментални део тезе, Захвалница, Резиме на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај, Текст по поглављима и Прилози. Текст је подељен на седам поглавља: Увод (27 страна), Циљеви рада (1 страна), Материјал и методе (21 страна), Резултати (19 страна), Дискусија (13 страна), Закључци (2 стране), Литература (17 страна). У оквиру Прилога се налазе: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

Предмет ове докторске дисертације је испитивање потенцијала рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *Ixodes ricinus* за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља. Истраживања су настала из актуелне потребе да се пронађе што бољи методолошки приступ за поуздану процену ризика од изложености крпељима као векторима и резервоарима великог броја патогена људи и животиња, с једне стране, и чињенице да пљувачка крпеља, која доспева у кожу домаћина након убода, садржи бројне протеине који доводе до стварања специфичних антитела која, са друге стране, могу представљати маркере убода крпеља у серуму домаћина.

У овој студији истраживања су фокусирана на протеине RA107, AV422 и калретикунин (CAL) пореклом из пљувачке крпеља *I. ricinus*, као медицински најзначајније врсте у Србији и Европи. Да би се проценила могућност употребе рекомбинантних форми одабраних протеина пљувачке ове врсте крпеља за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља, најпре је извршена анализа кодирајућих секвенци гена и аминокиселинских секвенци протеина, а затим је испитивана реактивност рекомбинантних протеина са серумима домаћина који су били изложени убоду исте (*I. ricinus*) или друге врсте крпеља (*Dermacentor reticulatus*) под експерименталним условима, и са серумима домаћина који су изложени повећаном ризику од убода крпеља у природном окружењу (ловачки пси).

Добијени резултати су показали да се од испитиваних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus* само рекомбинантни протеин AV422 (rIrAV422) може употребити за детекцију маркера убода крпеља у серуму експериментално инфестираних домаћина, као и домаћина изложених крпељима у природном окружењу, што представља потврду претходних убода и инфестираних крпељима. Тиме је показано да су хомолози

секреторног протеина пљувачке AV422 различитих врста крпеља имуногени који индукују развој хуморалног имунског одговора. С обзиром да се овај протеин пљувачке убризгава у домаћина у раним фазама храњења, да је специфичан за крпеље и еволутивно конзервиран, као и да учествује у процесима кључним за успешно храњење и комплетирање крвног obroка, независно од развојног стадијума крпеља, показано је да он представља протеин са значајним потенцијалом за развој серолошких тестова за испитивање изложености домаћина убоду крпеља.

Анализа докторске дисертације:

У поглављу **УВОД**, кандидат је у оквиру четири потпоглавља дао детаљан приказ релевантне литературе која се односи на проблематику докторске дисертације, у складу са циљем и постављеним задацима. У првом потпоглављу дат је преглед литературних података о општим карактеристикама крпеља. Наведена је њихова подела у три фамилије: Ixodidae (тврди крпељи), Argasidae (меки крпељи) и Nuttalliellidae. Даље је дат детаљан опис општих карактеристика тврдих крпеља, Ixodidae, с обзиром на њихов значај са аспекта хумане и ветеринарске медицине. Описане су опште и посебне морфо-анатомске карактеристике тврдих крпеља, које се односе на развојне стадијуме кроз које крпељи пролазе: два јувенилна, полно незрела (ларве и нимфе) и репродуктивно зрелу адултну форму. Описан је медицински значај крпеља и истакнуто је да су крпељи далеко значајнији као вектори изазивача обољења, него по директном утицају, услед самог убода и храњења крпеља. Посебан сегмент се односи на *I. ricinus*, као најраспрострањенију и најбројнију врсту крпеља у Европи. У опису медицинског значаја *I. ricinus* наведено је да је ова врста компетентан резервоар и вектор великог броја хуманих и анималних патогена и да су међу инфективним агенсима које преноси, заступљени бројни вируси, бактерије и протозое.

Посебно потпоглавље односи се на састав и улогу пљувачке крпеља, с обзиром да причвршћивање крпеља за домаћина и узимање крвног obroка доводе до активације бројних хемостатских и имунских реакција домаћина, које крпељ савладава убризгавањем пљувачке у кожу домаћина на месту убода. Истакнуто је да је пљувачка крпеља изузетно комплексног састава, што је важно за успешно узимање крвног obroка. Детаљно је описано њено антихемостатско дејство, деловањем бројних компоненти које делују инхибиторно на процес коагулације крви, нагомилавање тромбоцита и вазоконстрикцију.

У наредним сегментима описани су бројни, функционално различити молекули, који делују на разним нивоима у спречавању инфламације на месту убода, и наведене су бројне компоненте пљувачке које испољавају имуномодулаторно дејство. Описана је улога пљувачке у преношењу патогена, који су еволиурали у контексту коришћења функција пљувачке за сопствену трансмисију. Кроз детаљан приказ бројних функција компоненти пљувачке, илустровано је обиље функционално и структурно различитих протеина, који могу представљати потенцијалне антигене, с обзиром да је идентификација таквих протеина у основи ове студије.

Наредно потпоглавље односи се на досадашња сазнања о имунском одговору домаћина на убуд и храњење крпеља, који се активира оштећењем ткива на месту убода, као и компонентама пљувачке убризганим током убода. Систематизовани су бројни литературни подаци који показују: 1) да имунски одговор на убуд и храњење крпеља представља комбинацију ћелијског и хуморалног имунског одговора, 2) да иницијалну реакцију на храњење крпеља представља Th1 ћелијски одговор, кога карактерише синтеза проинфламаторних цитокина 3) да се у каснијој фази инфестације крпељима, као последица дејства бројних компоненти пљувачке крпеља, имунски одговор усмерава ка Th2 ћелијском одговору што крпељима даје предност у преживљавању због значајног антиинфламаторног ефекта Th2 цитокина, 4) да је продукција антитела важан ефекторски механизам на убуд крпеља и да је IgG главни изотип у хуморалном имунском одговору.

У последњем потпоглављу разматрана је важност процене изложености крпељима и ризика од инфекције патогенима које преносе, описани су до сада коришћени методолошки приступи у процени изложености крпељима, наведена су њихова ограничења и разлози због којих је још увек актуелно проналажење нових методолошких приступа. Чињеница да пљувачка крпеља садржи бројне протеине са имуногеним својствима који доводе до активације хуморалног имунског одговора домаћина, наметнула је идеју да антитела специфична за протеине пљувачке крпеља у серуму домаћина могу да представљају поуздане маркере убода крпеља у серолошким тестовима. Истакнута је важност адекватног одабира протеина и изнети су основни подаци, до сада доступни у литератури, о протеинима пљувачке који се испитују у овој докторској дисертацији.

Кандидат у поглављу **ЦИЉЕВИ РАДА** наводи да је докторска дисертација урађена са циљем процене могућности употребе рекомбинантних протеина пљувачке крпеља за припрему серолошких тестова који би служили за испитивање изложености

домаћина убоду крпеља. Фокус је на протеинима RA107, AV422 и CAL из пљувачке крпеља *I. ricinus*, као медицински најзначајније врсте у Србији и Европи. Дефинисани су следећи задаци истраживања: 1) анализа кодирајућих секвенци гена и аминокиселинских секвенци одабраних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus*; 2) експресија рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus*; 3) испитивање реактивности рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus* са серумима домаћина који су били изложени убоду крпеља ове врсте; 4) испитивање реактивности рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus* са серумима домаћина који су били изложени убоду друге врсте крпеља; 5) испитивање реактивности рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus* са серумима домаћина који су изложени повећаном ризику од убода крпеља у природном окружењу (ловачки пси).

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**, у потпоглављу **МАТЕРИЈАЛ**, наведено је да су за израду овог рада коришћени крпељи врста *I. ricinus* и *D. reticulatus* и детаљно је описан начин њиховог прикупљања. Наведен је сој мишева који је коришћен за експерименталну инфестацију ларвама крпеља и индукцију хуморалног имунског одговора, док су ловачки пси коришћени као домаћини који су изложени повећаном ризику од убода крпеља у природном окружењу. Наведено је да су страживања спроведена у сагласности са Законом о добробити животиња („Сл. гл. РС“ No6/10), уз одобрења Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду и Управе за ветерину Министарства пољопривреде и заштите животне средине Републике Србије (No 323-07-04717/2015-05) и уз одобрења Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета ветеринарске медицине Универзитета у Београду и Управе за ветерину Министарства пољопривреде и заштите животне средине Републике Србије (No 323-07-03455/2015-05/3). У потпоглављу **МЕТОДЕ** најпре је детаљно описана експресија рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *I. ricinus*, RA107, AV422 и CAL. Иницијални корак у експресији рекомбинантних протеина био је добијање кодирајућих секвенци гена за одабране секреторне протеине пљувачке, умножавањем PCR методом, при чему је као матрица послужила комплементарна ДНК синтетисана на основу укупне РНК изоловане из пулова хомогенизованих прикупљених крпеља. Секвенце које су део транскриптома врсте *A. americanum* и хомологе нуклеотидне секвенце из других родова крпеља, депоноване у бази GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) су послужиле за креирање консензус секвенци и дизајнирање специфичних прајмера који су коришћени за

умножавање. Добијене кодирајуће секвенце гена за протеине пљувачке су потом пречишћене и убачене у примарни вектор, којим су трансформисане компетентне *E. coli* JM107 ћелије. Потврда присуства примарног вектора са убаченом кодирајућом секвенцом у трансформисаним ћелијама је урађена „insert-check“ PCR-ом, користећи адекватне прајмере. Продукти умножавања су потом секвенцирани, у циљу анализе интра- и интерспецијске варијабилности кодирајућих секвенци одабраних гена за протеине пљувачке. Кодирајуће секвенце су након исецања из примарних вектора убачене у експресиони вектор, којим су трансформисане компетентне *E. coli* One shot TOP10F' ћелије. Потврда присуства адекватног експресионог вектора урађена је „insert-check“ PCR-ом. Након изолације плаزمида из ћелија код којих је потврђено присуство одговарајућег експресионог вектора, трансформисане су компетентне *E. coli* BL21(DE3)pLysS ћелије, у којима је потом индукована експресија протеина хемијским путем. У циљу изоловања и пречишћавања експримираних рекомбинантних протеина, бактеријске ћелије су лизирание сонификацијом и пуфером за лизу. Фракције бактеријских лизата анализирание су SDS-PAGE електрофорезом. За специфичну детекцију рекомбинантних протеина коришћена је Western blot анализа уз употребу Anti-HisG антитела, коњугованог пероксидазом, специфичног за полихистидински наставак (6xHis епитоп) пептида који је фузионисан са N-терминалним крајем рекомбинантних протеина. Пречишћавање и изолација рекомбинантних протеина су извршени елуцијом са PVDF мембране након SDS-PAGE електрофорезе.

Даље следи опис експерименталне инфестације лабораторијских животиња ларвама крпеља, добијених у лабораторијским условима, у циљу индукције хуморалног имунског одговора, добијања одговарајућих серума и прикупљања насисаних ларви. За испитивање реактивности серума експерименталних домаћина са екстрактом укупних протеина насисаних ларви и са рекомбинантним протеинима пљувачке крпеља *I. ricinus*, као и за испитивање реактивности серума ловачких паса са *rIrAV422*, коришћени су SDS-PAGE електрофореза и Western blot, уз употребу одговарајућих антитела. Специфична реактивност је након Western blot анализе визуализована хромогенски, бојењем DAB-ом.

РЕЗУЛТАТИ ове дисертације су приказани у форми две целине. Први део се односи на експресију рекомбинантних протеина пљувачке крпеља. Након добијања кодирајућих секвенци гена за одабране секреторне протеине пљувачке и њиховог умножавања, PCR продукти су изоловани из гела и коришћени у даљем раду. Потврда

присуства примарног вектора са убаченом кодирајућом секвенцом у трансформисаним ћелијама је урађена „insert-check“ PCR-ом. Кодирајуће секвенце присутне у примарним векторима су секвенциране да би се утврдила евентуална варијабилност одабраних протеина пљувачке унутар врсте *I. ricinus* и између различитих врста и родова тврдих крпеља. Резултати су показали присуство интраспецијске и интерспецијске варијабилности у испитиваним секвенцама протеина пљувачке крпеља. Анализом је утврђено да је кодирајућа секвенца за *IrPA107* еволутивно конзервиранија од оних које кодирају *IrAV422* и *IrCAL*, што је илустровано и на пептидном нивоу. Како је *CAL* опште заступљен протеин еукариота, извршено је поређење одговарајућих аминокиселинских секвенци из различитих врста крпеља, инсеката, птица и сисара, и формирано је одговарајуће филогенетско стабло. Након анализа кодирајућих нуклеотидних и одговарајућих аминокиселинских секвенци, даљи поступци у добијању рекомбинантних протеина (*IrPA107* и *IrAV422*) су адекватно поткрепљени оригиналном документацијом. Крајњи корак, изоловање и потврда добијања пречишћеног рекомбинантних протеина из лизата бактеријских ћелија, илустрован је приказом Western blot анализе, након детекције рекомбинантних протеина Anti-HisG антителима, обележеним пероксидазом.

Други део овог поглавља односи се на испитивање реактивности серума домаћина са рекомбинантним протеинима пљувачке крпеља *I. ricinus*. Western blot анализа реактивности серума експерименталних домаћина са екстрактом укупних протеина насисаних ларви *I. ricinus* је показала да уз неспецифичне постоје и траке које се јављају само у обрасцу реактивности серума инфицираних домаћина. Серуми пацова су даље испитивани на присуство анти-*IrPA107* и анти-*IrAV422* антитела, као маркера убода крпеља. Од свих анализираних серума, само један је био реактиван са *rIrPA107* док су у серумима свих пацова детектована анти-*IrAV422* антитела. Да би се утврдило да ли *rIrAV422* унакрсно реагује са антителима специфичним за хомологи протеин из пљувачке врсте *D. reticulatus*, крпеља из групе *metastriata*, даље се испитала реактивност серума пацова на којима су храњене ларве ове врсте са *rIrAV422*. Присуство антитела специфичних за хомологи протеин је детектовано у серумима свих испитиваних пацова. Резултати испитивања реактивности серума ловачких паса са *rIrAV422* су код свих паса показали присуство антитела специфичних за хомологе *AV422* из различитих врста крпеља којима су ови пси били изложени, док су контролни серуми били нереактивни. Серореактивност се разликовала по интензитету међу псима.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** резултати су детаљно разматрани са свих аспеката које намеће проблематика ове докторске дисертације. За истраживања у овој студији су одабрани протеини пљувачке крпеља *I. ricinus*, CAL, који је широко заступљен код еукариота и PA107 и AV422, који су специфични за крпеље. Хомолози протеина пљувачке PA107 и AV422 пореклом из *I. ricinus* нису окарактерисани до сада. Иако CAL има изражена антигена својства, није специфичан за крпеље и испољава унакрсну реактивност са антителима специфичним за епитопе антигена неких ендопаразита. Како су резултати у овој студији показали да су кодирајуће секвенце за *IrPA107* и *IrAV422* еволутивно конзервиране у већем или истом нивоу у односу на *IrCAL*, даљи рад је фокусиран на експресију рекомбинантних протеина PA107 и AV422 *I. ricinus*, који су, за разлику од CAL, специфични за крпеље.

Испитивањем реактивности серума пацова са екстрактом укупних протеина насисаних ларви, утврђено је да је дошло до индукције хуморалног имунског одговора на убод ларви. Идентичне траке код контролног серума и серума инфестираних пацова, добијене Western blot анализом, вероватно су последица детекције лаких и тешких ланаца IgG пацова који се у ларвама налази након узимања крвног obroка. Додатне траке у обрасцу реактивности серума инфестираних домаћина указују на присуство протеина пљувачке крпеља који су индуковали продукцију специфичних антитела.

Иако је показано да је секвенца за PA107 најконзервирана међу испитиваним протеинима, што би га чинило најбољим кандидатом за развој специфичног теста за детекцију маркера убода крпеља, при испитивању реактивности *rIrPA107* са серумима инфестираних пацова, није детектована шира реактивност, што указује да *IrPA107* није погодан за развој специфичних тестова. Претпоставља се да PA107 улази у састав цементног чепа, који омогућава додатно причвршћивање тврдих крпеља за домаћина. Одсуство шире серореактивности са *rIrPA107* може да представља чињеница да су за инфестацију пацова коришћене ларве *I. ricinus*, врсте из групе *prostriata*, чији припадници продукују мање протеина цементног чепа. С друге стране, показано је да *IrAV422*, убризган у домаћина као компонента пљувачке током експерименталне инфестације ларвама крпеља, индукује развој специфичних анти-*IrAV422* антитела, која су детектована код свих инфестираних пацова помоћу рекомбинантне форме овог протеина. Присуство *IrAV422* у пљувачки независно од развојног стадијума, уз конзервисаност кодирајућих секвенци и очуваност антигенских карактеристика, сугеришу да је *rIrAV422* добар кандидат за развој теста којим би се проценила претходна изложеност крпељима. Реактивност серума пацова који су послужили као домаћини ларвама *D. reticulatus* са

rIraV422 указује на постојање антитела специфичних за хомологи протеин, која су детектована помоћу rIraV422. Ово указује на могућност шире примене теста базираног на rIraV422, у контексту процене претходне изложености различитим врстама крпеља, како из групе *prostriata*, тако и из групе *metastriata*.

Даље, у овом поглављу прокоментарисани су резултати који се односе на анализу употребе rIraV422 у процени претходне изложености крпељима домаћина у природном окружењу. Серуми свих испитиваних ловачких паса су били реактивни са rIraV422, чиме је указано на присуство специфичних антитела која су продукована у одговору на увод крпеља. Како серуми ловачких паса садрже антитела специфична за нативне хомологе из плувачке оних врста крпеља које су учествовале у претходним инфестацијама, а према подацима из литературе 16 врста крпеља инфестира псе у Европи и Србији, међу којима је и *I. ricinus*, резултати потврђују могућу примену rIraV422 за процену изложености домаћина крпељима различитих врста.

На крају овог поглавља кандидат даје критички осврт на своје резултате и назнаке будућих истраживања која су заснована на показаним карактеристикама rIraV422.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидат сумира резултате добијене током истраживања и као главни закључак истиче велики потенцијал примене rIraV422 за детекцију маркера убода различитих врста крпеља.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 155 библиографских јединица. Литературни извори су адекватно и на одговарајућим местима цитирани у тексту докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **M21** Mihaljica D, Marković D, Radulović Ž, Mulenga A, Ćakić S, Sukara R, Samardžić J, Tomanović S. *Ixodes ricinus* immunogenic saliva protein, homologue to *Amblyomma americanum* AV422: determining its potential for use in tick bite confirmation. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2017, 8: 391–395.

2. **M21** Mihaljica D, Marković D, Radulović, Mulenga A, Čakić S, Sukara R, Milanović Z, Tomanović S. Assessment of using recombinant *Ixodes ricinus* AV422 saliva protein for confirmation of tick bites in hunting dogs as naturally infested hosts. *Experimental and Applied Acarology* 2017, 72: 429-437. DOI: 10.1007/s10493-017-0170-6.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **M34** Mihaljica D, Radulović Ž, Čakić S, Sukara R, Mulenga A, Marković D, Tomanović S. Tick saliva proteins: Variability of coding sequences in *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) in Serbia. Second conference on neglected vectors and vector-borne diseases (EURNEGVEC), March 31-April 2, 2015 Izmir, Turkey. Abs P15, p71.

2. **M34** Mihaljica D, Marković D, Radulović Ž, Mulenga A, Čakić S, Sukara R, Tomanović S. *Ixodes ricinus* AV422 saliva protein - possible usage in tick bite confirmation. The 3rd conference on neglected vectors and vector-borne diseases (EURNEGVEC) with MC and WG meetings of the COST action TD1303, Zaragoza, May 24-26 2016. Abstract Book, 57-58.

3. **M34** Mihaljica D, Marković D, Radulović Ž, Mulenga A, Čakić S, Sukara R, Milanović Z, Tomanović S. Detection of tick bite markers in hunting dogs using recombinant *Ixodes ricinus* AV422 saliva protein. 12th European Multicolloquium of Parasitology (EMOP XII) 20-24th July 2016., Turku, Finland. P1.07.

Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација **Дарка Михаљице**, молекуларног биолога и физиолога, под насловом „Потенцијал рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља“ представља савремену студију са оригиналним доприносом настојању да се идентификује имуногени конституент пљувачке крпеља који доводи до стварања специфичних антитела, маркера убода крпеља у серуму домаћина, и који поседује све неопходне карактеристике које намеће комплексна природа самих крпеља, њихов животни циклус и начин храњења. Обим, садржај, оригиналност резултата, начин њиховог презентовања и поређења са литературним подацима, показују да је истраживање у оквиру ове дисертације засновано на савременим сазнањима и да је спроведено по свим критеријумима научно-истраживачког рада. Комисија истиче да је кандидат на основу резултата своје докторске дисертације публиковао два рада у категорији Врхунски међународни часопис (M21).

На основу свега изложеног, комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати позитиван Извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације кандидата Дарка Михаљице под насловом „Потенцијал рекомбинантних протеина пљувачке крпеља *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) за детекцију специфичних антитела као маркера убода крпеља“ пред комисијом у истом саставу, др Драгана Марковић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, др Биљана Божић Недељковић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Жељко Радуловић, Assistant Professor, School of Biological and Physical Sciences Northwestern State University, LA, USA, др Снежана Томановић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду и др Љубиша Ж. Станисављевић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду.

КОМИСИЈА:

др Драгана Марковић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду

др Биљана Божић Недељковић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду

др Жељко Радуловић, Assistant Professor, School of Biological and Physical Sciences Northwestern State University, LA, USA

др Снежана Томановић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду

др Љубиша Станисављевић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду

У Београду, 6. 11. 2017. године.