

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.04.2024. godine, broj 19/XXII-4/3-CM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza genetskih biomarkera redoks homeostaze kao faktora rizika za nastanak i progresiju svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima“

kandidata dr Smiljane Mihailović, zaposlene u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu. Mentori su prof. dr Marija Plješa Ercegovac i prof. dr Zoran Džamić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Simić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Savić Radojević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Vesna Ćorić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
4. Doc. dr Dušan Paripović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Saša Vojinov, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Smiljane Mihailović napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, 16 grafikona i 18 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod je podeljen u nekoliko celina. Prvi deo posvećen je definisanju složenosti redoks homeostaze i svih činilaca koji je mogu narušiti ili dovesti do nastanka redoks disbalansa, među kojima su najznačajniji reaktivni slobodni radikali. Prikazana su dosadašnja saznanja o značaju kako tumorska mikrookolina sa prooksidantnom aktivnošću i aktivacija nuklearnog faktora povezanog sa eritroid 2-faktorom 2 (Nrf2) dovode do kaskadnih reakcija i aktivacije antioksidantnih enzima kao što su glutathion S-transferaze (GST), superoksid dizmutaze (SOD) i glutathion peroksidaze (GPX), kao i koju ulogu u tumorski izmenjenom tkivu imaju ovi proteini. Potom su prikazane epidemiološke odlike karcinoma bubrežnog parenhima (KBP), opisan je dijagnostički i terapijski pristup ovom tumoru i njegova podela na svetloćelijski, papilarni i hromofobni tip karcinoma. Takođe je učinjen osvrt na etiologiju KBP, a zatim je predstavljen značaj narušene redoks homeostaze za patogenezu nastanka svetloćelijskog KBP kao najčešćeg tipa ovog maligniteta. Postavljena je pretpostavka da su genetske i epigenetske izmene kao odgovor na narušavanje redoks balansa, potrebne da bi došlo do razvoja ovog tumora, pa tako Nrf2 učestvuje u reprogramiranju i menjanju celokupnog metabolizma ćelije, dok GST pi klase, SOD i GPX imaju inicijalno odbrambenu ulogu za zdravu ćeliju, ali sa druge strane štite i tumorski izmenjene ćelije, te mogu biti deo i novonastalog mehanizma za nastanak rezistencije na hemioterapiju. Navedene su varijacije u okviru gena koji kodiraju sve navedene proteine i njihov funkcionalni značaj.

Zbog svega navedenog i moguće povezanosti najčešćih polimorfizama gena koji kodiraju Nrf2, GSTP1, SOD2 i GPX1 enzime sa nastankom i progresijom svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima, postavljeni su i definisani **ciljevi istraživanja**: da se ispita da li postoji uticaj genskih polimorfizama Nrf2 (rs6721961), SOD2 (rs4880), GPX1 (rs1050450) i GSTP1 (rs1695, rs1138272) na rizik za nastanak svetloćelijskog KBP, da li ispitivani genotipovi utiču na fenotipske karakteristike tumora, da li postoji udruženi efekat ispitivanih genotipova i poznatih faktora rizika KBP (pušenje, hipertenzija, gojaznost) kao i da li navedeni genski polimorfizmi imaju prognostički značaj kod bolesnika sa svetloćelijskim KBP.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji slučajeva i kontrola u koju je bilo uključeno 223 pacijenta sa sKBP lečenih na Klinici za urologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu 2011-2014. godine, kao i 336 ispitanika kontrolne grupe bez prethodne dijagnoze malignih oboljenja, uparenih prema polu i prema godinama, koji su lečeni u istom kliničkom centru. Detaljno su opisani kriterijumi za uključ enje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje, a zatim i analiza epidemioloških faktora rizika. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji, i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta

Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke 1322/III-14). Precizno je opisana metodologija uzorkovanja i skladištenja uzoraka krvi, plazme i tkiva, kao i izolacija DNK. Potom je opisana metodologija izvođenja PCR-CTTP analize (engl. *polymerase chain reaction with confronting two-pair primers*) za ispitivanje *Nrf2* rs6721961 polimorfizma i kvantitativne PCR za *GSTP1* (rs1695, rs1138272), *SOD2* (rs4880) i *GPXI* (rs1050450) polimorfizme. Učestalost genskih varijanti i rizik za nastanak sKBP procenjavani su univarijantnom logističkom regresionom analizom, na osnovu veličine i značajnosti odnosa šansi (engl. *odds ratio*, OR) sa intervalom poverenja od 95% (IP 95%), a *Kaplan-Meier* metod je korišćen za utvrđivanje razlika u preživljavanju među nosiocima određenih genotipova.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati kroz 21 tabelu i 16 grafikona.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 205 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Proverom originalnosti doktorske disertacije „**Analiza genetskih biomarkera redoks homeostaze kao faktora rizika za nastanak i progresiju svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima**“ dobijen je *similarity index* od 10 %, što je posledica podudaranja teksta sa bibliografskim podacima o korišćenoj literaturi, opštim podacima iz literature i prethodno publikovanim rezultatima koji su proistekli iz disertacije kandidata, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacije koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

C) Kratak opis postignutih rezultata

U sprovedenom istraživanju uočeno je da postoji značajna povezanost između prisustva varijantnih genotipova *SOD2* polimorfizma rs4880 i rizika za nastanak svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima, tako da su nosioci *Ala/Val* i *Val/Val* genotipova bili u 4,5

puta većem rizika za nastanak ovog tumora u odnosu na homozigotne nosioce referentnog *Ala/Ala* genotipa ($p < 0,001$). Takođe je zabeleženo da kombinacija *GSTP1* rs1695 i rs1138272 genotipova takođe može biti faktor rizika za razvoj sKBP, te su nosioci varijantnih genotipova *Ile/Val* i *Val/Val* *GSTP1* rs1695 polimorfizma, koje su istovremeno nosioci referentnog genotipa *Ala/Ala* *GSTP1* rs1138272, bili u 3,2 puta većem riziku za nastanak sKBP u odnosu na nosioce oba referentna genotipa ($p = 0,001$). Za rs1695 i rs1138272 *GSTP1* polimorfizme učinjena je i analiza haplotipa, tako da je dobijeno da ukoliko ispitanik ima kombinaciju alela *G313* i *T114* (*GSTPIC* haplotip) što podrazumeva da se u sintetisanom enzimu na mestu 105 i 114 nalazi valin, osobe mogu imati i 3,5 puta veći rizik za obolevanje od sKBP ($p = 0,004$). Sa druge strane, nosioci varijantnih genotipova *Pro/Leu* i *Leu/Leu* *GPXI* rs1050450 polimorfizma imali su 0,5 puta umanjen rizik za nastanak sKBP u odnosu na homozigotne nosioce referentnog *Pro/Pro* genotipa ($p = 0,048$), dok statistički značajna povezanost nije pronađena kada je u pitanju distribucija genotipova *Nrf2* rs6721961 među pacijentima i kontrolama ($p = 0,250$). Analizom značaja kombinacija genotipova na rizik za nastanak svetloćelijskog KBP, pokazano je da su osobe nosioci varijantnih genotipova *Ala/Val* i *Val/Val* *SOD2* rs4880 polimorfizma i varijantnih genotipova *Ile/Val* i *Val/Val* *GSTP1* rs1695 polimorfizma eksprimirale čak 19,7 puta veći rizik u odnosu na nosioce oba referentna genotipa ($p < 0,001$). Uz to su nosioci varijantnih genotipova *Ala/Val* i *Val/Val* *SOD2* rs4880 polimorfizma i referentnog genotipa *Ala/Ala* *GSTP1* rs1138272 polimorfizma imale 4,3 puta veći rizik za razvoj sKBP u odnosu na nosioce oba referentna genotipa ($p < 0,001$), a nosioci referentnog *C/C* genotipa *Nrf2* rs6721961 i varijantnih genotipova *Ala/Val* i *Val/Val* *SOD2* rs4880 polimorfizma imali su 3,2 puta veći rizik u odnosu na nosioce oba referentna genotipa ($p = 0,005$). Nije pronađeno da postoji razlika u zastupljenosti određenih genotipova ispitivanih polimorfizama u zavisnosti od fenotipskih karakteristika ovog karcinoma. Ispitivani genotipovi su značajno uticali na rizik za nastanak sKBP ukoliko su ispitanici imali povišen arterijski krvni pritisak, pa su tako u 2,3 puta većem riziku za razvoj sKBP bili hipertenzivni nosioci *C/C* genotipa za *Nrf2* u odnosu na normotenzivne ispitanike ($p = 0,012$), a nosioci varijantnih genotipova za *SOD2* koji su uz to imali povišen arterijski pritisak, u 12 puta većem riziku su za nastanak sKBP u odnosu na osobe bez povišenog arterijskog pritiska, a nosioce referentnog genotipa ($p < 0,001$). Kombinacija varijantnih genotipova za rs1695 i referentnog genotipa rs1138272 za *GSTP1*, povećavala je rizik za 9 puta ukoliko su osobe imale povišen pritisak ($p < 0,001$). Statistički značajno povećan rizik za nastanak sKBP pronađen je i među nosiocima referentnog *Pro/Pro* genotipa *GPXI* polimorfizma koji su istovremeno imali hipertenziju ($p = 0,005$). Za period praćenja od 2005. do 2018. godine, iako nijedan od ispitivanih polimorfizama nije nosio značajno povećan rizik za

nastanak smrtnog ishoda nakon učinjene nefrektomije, pronađeno je da postoji značajna razlika u kumulativnoj verovatnoći preživljavanja u korist nosilaca oba referentna genotipa za *GSTP1* polimorfizme rs1695 i rs1138272 u odnosu na obolele koji su nosioci varijantnih genotipova bilo za jedan ili za oba navedena polimorfizma. Nosioci varijantnog genotipa za jedan ili oba polimorfizma u kombinaciji imali su sveukupno kraći period preživljavanja ($p=0,038$).

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Karcinom bubrežnog parenhima je maligno oboljenje u čijoj je osnovi niz složenih metaboličkih promena. Među tipovima ovog tumora, svetloćelijski se izdvaja kao najčešći, ali i najagresivniji tip (*Ljungberg et al, 2019*). Veći broj istraživanja govori u prilog da su genetički i epigenetički faktori uz posledično nastalu promenu redoks homeostaze, neophodni činioci za razvoj i progresiju ovog tumora (*Glasker et al, 2020; Clerci et al, 2020; Fabrizio et al, 2016; Yang et al, 2013; Pandey et al, 2020*). U skladu sa tim, sve se više potencira da bi utvrđivanje genetskih i molekularnih specifičnosti ovog tumora moglo biti značajno za procenu rizika za nastanak i razvoj komplikovanijeg toka bolesti (*Chen et al, 2016; Sato et al, 2013; Petitprez et al, 2021; Dizman et al, 2020*).

Svetloćelijski KBP pripada grupi tumora povezanih sa izmenama u Keap1/Nrf2 osovini i posledičnim promenama u regulaciji razgradnje Nrf2, tako da se smatra da stabilizacija nuklearnog faktora povezanog sa eritroid 2-faktorom 2 dovodi do njegovog nakupljanja i pokretanja transkripcije i translacije gena za enzime koji obezbeđuju preživljavanje tumorskim ćelijama, a uz to i rezistenciju na hemioterapiju (*Fabrizio et al, 2016; Cairns et al, 2011*). Ispitivanja ukazuju da polimorfizam rs6721961 dovodi do promena na proksimalnom promotoru gena za Nrf2 i da se time menja sposobnost samoindukcije ovog transkripcionog faktora (*Marzec et al, 2007; Yamaguchi et al, 2019*). Različita istraživanja uočavaju povezanost između ovog polimorfizma i razvoja oboljenja koja u osnovi imaju oksidativni stres (*Shimoyama et al, 2014; Khadir et al, 2022*) ali i rizika za nastanak različitih tumora (*Hartikainen et al, 2012; Okano et al, 2013*). U slučaju postojanja urogenitalnih tumora, do sada nije zabeležen značajan uticaj rs6721961 polimorfizma (*Reszka et al, 2014; Djokic et al, 2022*), sa čime su u saglasnosti i rezultati doktorske disertacije dr Mihailović koji ne ukazuju na značajnu povezanost ovog polimorfizma i rizika za nastanak sKBP. Analize povezanosti genotipova rs6721961 polimorfizma i ekspresije *Nrf2* pacijenata sa KBP, ukazale su da su nosioci varijantnih genotipova imali povećanu ekspresiju ovog gena što je bilo povezano sa

kraćim periodom preživljavanja (*Yuki et al, 2018; Yamaguchi et al, 2019*). Međutim, u okviru rezultata doktorske disertacije doktorke Mihailović, daljom analizom preživljavanja pacijenata po učinjenoj nefrektomiji uočava se da su pacijenti nosioci referentnog C/C genotipa imali kraći period preživljavanja u odnosu na nosioce varijantnih C/A ili A/A genotipova, iako ovo nije nosilo statističku značajnost.

Glutation S-transferaze su superfamilija enzima uključenih u drugu fazu detoksikacije ksenobiotika, a transkripcija i translacija gena koji ih kodiraju nalazi se među efektima aktivacije Nrf2 (*Hayes et al, 2005; Bartolini et al, 2016; He et al, 2020*). Među njima je najzastupljenija pi klasa sa predstavnikom GSTP1. Pored uloge u detoksikaciji, ovaj enzim stvara komplekse sa ćelijskim molekulima, posebno sa c-Jun N-terminalnom kinazom 1 (JNK1) čime je inhibiše (*Tew et al, 2011*). U slučajevima oksidativnog stresa, izostanak inhibicije JNK1 od strane GSTP1, pokreće kaskadni odgovor čime se ćelija konačno uvodi u proces programirane smrti (*Simic et al, 2009*). Najčešće ispitivani polimorfizmi gena za *GSTP1* jesu rs1695 i rs1138272. Rezultat rs1695 polimorfizma je stvaranje potentnijeg JNK1 inhibitora i posledično nastanak jačeg anti-apoptotskog efekta (*Thevenin et al, 2011*), dok promene u enzimu usled rs1138272 polimorfizma smanjuju supstratnu specifičnost za detoksikaciju (*Li et al, 2010*). Postoji veći broj istraživanja koji ispituje uticaj rs1695 polimorfizma (*Kuang et al, 2016; Baghaei et al, 2022; Roco et al, 2019; Song et al, 2019; Matic et al, 2013*), kao i rs1138272 za nastanak različitih maligniteta (*Ding et al, 2019; Farmohammadi et al, 2020; Singh et al, 2006; Santric et al, 2020*). Rezultati doktorske disertacije dr Mihailović pokazali su da su ispitanici koji su istovremeno nosioci varijantnih genotipova za rs1695 i referentnog genotipa za rs1138272, u značajno većem riziku za nastanak svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima. Dodatno je analiza haplotipa u rezultatima pokazala da je kombinacija *GSTP1C* dovodila do značajno većeg rizika, što je u saglasnosti sa dosadašnjim ispitivanjima u slučajevima karcinoma prostate (*Santric et al, 2020*). U literaturi je ova kombinacija prepoznata kao haplotip koji je izraženiji inhibitor JNK1 (*Thevenin et al, 2011*). Istraživanja takođe pokazuju da u tumorskom tkivu sKBP postoje GSTP1:JNK1/2 protein:protein kompleksi i da time pi klasa ostvaruje svoje anti-apoptotsko dejstvo, pogodno za tumorsko tkivo (*Mihailovic et al, 2021*). Analiza kumulativne verovatnoće preživljavanja u okviru doktorske disertacije dr Mihailović takođe potvrđuje ovu pretpostavku da su nosioci varijantnih genotipova rs1695 i rs1138272 imali potentniju inhibiciju JNK.

U tumorskoj mikrosredini od velikog značaja jeste celokupan proces stvaranja i neutralizacije vodonik peroksida, tako da superoksid dizmutaze i glutacion peroksidaze kao enzimi koji

učestvuju u ovim reakcijama, takođe zauzimaju centralno mesto u regulaciji redoks homeostaze (Wang et al, 2018). Superoksid dizmutaza 2 katalizuje dizmutaciju superoksid anjona unutar mitohondrija i dovodi do nastanka vodonik peroksida (Carlioz et al, 1986). Sa druge strane, odmah po nastanku vodonik peroksida, glutation peroksidaze omogućavaju njegovu redukciju do molekula vode (Ursini et al, 2013). Jedan od najzastupljenijih predstavnika je prvi izoenzim, GPX1, ekspimiran u mitohondrijama (Battenberg et al, 1962).

Antioksidantna aktivnost SOD2 može biti narušena kod osoba koje su nosioci varijantnog *Ala/Val* i *Val/Val* genotipa rs4880 polimorfizma, zbog onemogućavanja ulaska izmenjene forme SOD2 u citosol mitohondrija (Atilgan, et al, 2014). Iako dosadašnjim meta-analizama nije pronađena povezanost ovog polimorfizma sa malignitetima poput karcinoma dojke i kolorektalnog karcinoma (Ma et al, 2010; Chen et al, 2014), istraživanja ukazuju da je unutar tumorskog tkiva kolona, u metastatskim formama bolesti, SOD2 dostigao veći stepen aktivnosti (Miar et al, 2015). U slučaju metastatskih formi karcinoma pluća, *Ala/Ala* i *Ala/Val* genotipovi povezani su sa naprednim stadijumom tumora (Lin et al, 2020). Kada je u pitanju progresija hronične bolesti bubrega, pronađena je veza između varijantnog genotipa ovog polimorfizma i povećanog rizika za nastanak balkanske endemske nefropatije i terminalnih stadijuma bolesti bubrega među nosiocima varijantnih genotipova (Dragicevic et al, 2019; Jerotic et al, 2019). Dobijeni rezultati dr Mihailović pokazali su da u slučaju svetloćelijskog KBP, nosioci varijantnog genotipa imali su značajno povećan rizik za nastanak ovog tumora koji još više potenciran ukoliko su ispitanici istovremeno imali povišen arterijski pritisak. Dodatno, analiza kumulativne verovatnoće preživljavanja ukazuje da su nosioci varijantnih genotipova imali kraći period preživljavanja, mada bez statističke značajnosti.

Najviše ispitivan funkcionalni polimorfizam *GPX1* jeste rs1050450 koji dovodi do nemogućnosti stvaranja odgovarajuće konformacije enzima i samim tim menja aktivnost ovog proteina (Ratansinghe et al, 2000). Meta analize ukazuju na to da ovaj polimorfizam značajno utiče na rizik za nastanak onkoloških oboljenja (Wang et al, 2017; Chen et al, 2011). Postoji neusaglašenost dosadašnjih istraživanja koji je alel rizičan, pa je tako *Leu* alel povezan sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma mokraćne bešike, a u slučaju kolorektalnog karcinoma sa smanjenim rizikom (Cao et al, 2014; Meplan et al, 2010). Poput rizik za kolorektalni karcinom, rezultati doktorske disertacije dr Mihailović ukazuju da su genotipovi *Pro/Leu* i *Leu/Leu* umanjili rizik za nastanak sKBP u odnosu na referentni genotip. Nosioci varijantnih genotipova su ipak imali kraći period preživljavanja nakon učinjene nefrektomije, iako ova

razlika nije bila statistički značajna. Ovo bi moglo potvrditi pretpostavke jedne studije da u tkivu sKBP postoji povišena ekspresija GPX1 što utiče na lošiju prognozu (*Cheng et al, 2019*).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Mihailovic S, Coric V, Radic T, Radojevic A.S, Matic M, Dragicevic D, Djokic M, Vasic V, Dzamic Z, Simic T, Hadzi-Djokic J, Pljesa Ercegovac M. *The Association of Polymorphisms in Nrf2 and Genes Involved in Redox Homeostasis in the Development and Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma*; Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021, DOI:10.1155/2021/6617969. M21, IF 7,31

Mihailović S, Džamić Z, Plješa Ercegovac M. *The Role of Redox Homeostasis Biomarkers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Development and Progression*; Med. Podml. 2022, 73(4):34-39, DOI:10.5937/mp73-35557. M23, IF –

Mihailović S, Coric V, Radojevic A.S, Matic M, Dragicevic D, Djokic M, Dzamic Z, Simic T, Hadzi-Djokic J, Pljesa Ercegovac M. *Polimorfizmi gena koji kodiraju biomarkere redoks homeostaze utiču na nastanak i progresiju svetloćelijskog karcinom bubrežnog parenhima*. XXV Kongres Urologa Srbije, 2021.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „ANALIZA GENETSKIH BIOMARKERA REDOKS HOMEOSTAZE KAO FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK I PROGRESIJU SVETLOĆELIJSKOG KARCINOMA BUBREŽNOG PARENHIMA“ kandidata dr Smiljane Mihailović, predstavlja originalni naučni doprinos u proučavanju uticaja mehanizama za održavanje redoks homeostaze na rizik za nastanak i progresiju svetloćelijskog karcinoma bubrežnog parenhima. Rezultati istraživanja koji su prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu poslužiti za razumevanje patogeneze ovog oboljenja i na taj način koristiti za dalje rasvetljavanje uloge narušene redoks homeostaze na kojima se zasniva ovaj karcinom.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Smiljane Mihailović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.4.2024. godine.

Članovi komisije:

Prof. dr Tatjana Simić

Prof. dr Ana Savić Radojević

Doc. dr Vesna Ćorić

Doc. dr Dušan Paripović

Prof. dr Saša Vojinović

Mentori:

Prof. dr Marija Plješa Ercegovac

Prof. dr Zoran Džamić
