

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.09. 2015. godine, odluka broj 4600/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Učestalost i specifičnost ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod homozigotnih i heterozigotnih nosilaca mutacije gena za glukocerebrozidazu”

kandidata dr Nikole Kresojevića, lekara na specijalizaciji neurologije, zaposlenog na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Mentor je prof. dr Vladimir Kostić, a komentor prof. dr Tatjana Pekmezović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marina Svetel, redovni profesor, Klinika za neurologiju, KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ivana Novaković, redovni profesor, Institut za humanu genetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Žarkov, redovni profesor, Klinika za neurologiju, KCV, Medicinski fakultet Univerziteta 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Nikole Kresojevića napisana je na 183 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, literatura, spisak skraćenica i prilozi. U disertaciji se nalazi 31 tabela i 20 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** postoje tri tematske celine: prva se odnosi na Goševu bolest, druga na Parkinsonovu bolest i treća na njihov odnos.

Prvo su prikazana aktuelna saznanja o genu *GBA* koji kodira za enzim glukocerebrozidazu, o funkciji ovog gena, patofiziologiji i kliničkoj slici Goševе bolesti kao i korelaciji genotipa i fenotipa kod Goševе bolesti. U daljem tekstu disertacije prikazana su saznanja o Parkinsonovoj bolesti i to o motornim i nemotornim simptomima bolesti, komplikacijama lečenja i histopatološkom nalazu. Poseban osvrt je usmeren na etiopatogenezu Parkinsonove bolesti, pre svega kroz opis ćelijskih puteva razgradnje proteina, poremećaj autofagije kod Parkinsonove bolesti i njegovom odnosu sa α -sinukleinom. Potom je napravljen pregled dosadašnjih saznanja o odnosu Goševе i Parkinsonove bolesti, ilustrovane kroz prikaz odnosa drugih bolesti lizozomalnog deponovanja i Parkinsonove bolesti, rizicima za nastanak Parkinsonove bolesti kod homozigotnih i heterozigotnih nosilaca mutacije u *GBA* genu i osvrt na osnovne kliničke i histopatološke nalaze kod pacijenata koji su nosioci mutacije/mutacija u *GBA* genu i ujedno imaju Parkinsonovu bolest.

Poslednji deo uvoda odnosi se na neurovizualizacione metode: transkranijalnu parenhimsku ehosonografiju mozga, magnetnu rezonancu (NMR) i DaT-SPECT, koji su korišćeni u doktorskoj disertaciji uz prikaz istraživanja koja su do sada rađena kod pacijenta sa Parkinsonovom bolešću.

Ciljevi rada su precizno definisani i usmereni su na genetska, klinička i neurovizualizaciona ispitivanja. Ciljevi rada mogu se podeliti u 5 celina: 1. utvrđivanje učestalosti *GBA* mutacija u grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću; 2. karakterizacija

genotipa *GBA* mutacije u ispitivanoj grupi; 3. karakterizacija specifičnosti kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod heterozigotnih i homozigotnih nosilaca mutacije u *GBA* genu i utvrđivanje genotipsko-fenotipske korelacije; 4. utvrđivanje neuroimidžing karakteristika (NMR, DaT-SPECT, transkranijalna parenhimska ehosonografija) pacijenata sa Parkinsonovom bolešću sa *GBA* mutacijama, zdravih nosilaca *GBA* mutacija i pacijenata sa Goševom bolešću; i 5. otkrivanje potencijalnih prekliničkih markera Parkinsonove bolesti kod zdravih heterozigotnih nosilaca *GBA* mutacije.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno u Kliničkom centru Srbije i to na: Klinici za neurologiju, Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinici za hematologiju, Centru za nuklearnu medicinu i Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu, a deo analize NMR snimaka je obavljen u Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija.

Ispitivana populacija obuhvatala je pacijente koji boluju od Parkinsonove bolesti, pacijente koji boluju od Goševne bolesti, a koji se leče i prate na klinikama Kliničkog centra Srbije. Osim njih, u studiju su uključeni i prvi srodnici pacijenata sa Goševom bolešću (koji su obavezni heterozigotni ili homozigotni nosioci *GBA* mutacije), kao i zdrave kontrole.

Prvi deo istraživanja je po dizajnu studije preseka. Ovaj deo imao je za cilj da utvrdi genetski status u *GBA* genu kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, da proceni učestalosti *GBA* mutacija u ispitivanoj populaciji i osnovne kliničke razlike među dve grupe pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i to: grupe pacijenata sa *GBA* mutacijama i grupe pacijenata bez *GBA* mutacija.

Nakon identifikacije nosilaca *GBA* mutacija i prisustva Parkinsonove bolesti, u cilju utvrđivanja detaljnih kliničkih i neurovizualizacionih karakteristika, korišćen je dizajn po tipu studije slučajeva i kontrola.

Molekularno genetičke analize: izolovanje genomske DNK iz limfocita periferne krvi, lančana reakcija polimerizacije (PCR), kapilarna elektroforeza i sekvenciranje egzona 8, 9, 10 i 11 *GBA* gena rađeni su u genetskoj laboratoriji Klinike za neurologiju KCS. U tekstu je

precizno navedna metodologija postupka molekularno-genetske analize. U ovom delu studije učestvovalo je 644 pacijenta sa Parkinsonovom bolešću i 368 zdravih kontrola.

Klinička ispitivanja obuhvatala su primenu originalnog upitnika, kao i drugih upitnika, skala i testova koja se odnose na motorne, nemotorne, psihijatrijske i neuro-psihološke aspekte Parkinsonove bolesti. Korišćeni su: skala za procenu stadijuma Parkinsonove bolesti po Hoenhovej i Yahr, ujedinjena skala za procenu Parkinsonove bolesti (*Movement disorder society-Unified Parkinson Disease Rating Scale*, MDS-UPDRS), upitnik o nemotornim simptomima, test za kognitivni skrining (*Mini Mental State Examination*, MMSE), Addenbrookeovo kognitivno ispitivanje, Bostonski test imenovanja, baterija za ispitivanje frontalnih funkcija (*Frontal assessment battery*), Hamiltonova skala za procenu depresije, Bekova skala za depresiju, Hamiltonova skala za procenu anksioznosti i skala apatije. Klinička ispitivanja sprovedena su u studiji preseka kao i u studiji slučajeva i kontrola.

Za neurovizualizacione metode primenjene u istraživanju (transkranijalna parenhimska ehosonografija, pregled magnetnom rezonancom i pregled na DaT-SPECTu) navedene su detaljno tehničko-tehnološke karakteristike aprata kao i postupka pregleda.

U delu ispitivanja sa transkranijalnom parenhimskom ehosonografijom učestvovalo je 118 ispitanika, raspoređenih u 6 grupa u zavisnosti od prisustva i broja mutacija u *GBA* genu kao i prisustva kliničkih znakova Parkinsonove bolesti. Grupe su definisane na sledeći način: dve grupe pacijenata sa Goševom bolešću- sa i bez Parkinsonove bolesti, potom dve grupe ispitanika koji su heterozigotni nosioci mutacije u *GBA* genu- sa i bez Parkinsonove bolesti i dve grupe ispitanika bez mutacija u *GBA* genu- jedna sa i jedna bez Parkinsonove bolesti.

U delu ispitivanja strukturnih promena mozga NMR tehnologijom, učestvovalo je ukupno 45 ispitanika i to 15 pacijenata koji su heterozigotni nosioci mutacije u *GBA* genu i imaju Parkinsonovu bolest i koji su mečovani sa 14 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću ali bez mutacija u *GBA* genu i 16 zdravih kontrola.

Ispitivanje na DaT-SPECTu je vršeno samo u specifičnim situacijama kod sumnje na prekliničku fazu Parkinsonove bolesti.

Kao poseban odeljak opisana je statistička obrada podataka.

Istraživanje je sprovedeno po svim principima *dobre naučne prakse* Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. U disertaciji su jasno prikazani snaga i ograničenja primenjenog istraživanja.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 351 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati istraživanja predstavljeni su u tri celine.

Prva celina predstavlja rezultate genetskih ispitivanja mutacija u egzonima 8-11 *GBA* gena u grupi pacijenata sa Parkinsonovim bolešću i u grupi zdravih ispitanika. Frekvencija *GBA* mutacija bila je statistički značajno češća kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću (6,52%) nego kod zdravih kontrola (1,36%) pa je zaključeno da mutacije u *GBA* genu predstavljaju faktor rizika za nastanak Parkinsonove bolesti u ispitivanoj populaciji iz Srbije. Ustanovljeno je da skoro 3/4 heterozigotnih nosilaca mutacija, među pacijentima koji imaju Parkinsonovu bolest, imaju genotip N370S, D409H ili RecNciI, od kojih je prva mutacija ujedno i najčešće detektovana. Svi nosioci D409H mutacije imali su duplo mutiran alel genotipa D409H/H255Q. Po prvi put su detektovane nesinonimne varijante (D380V, N392S).

Druga celina odnosi se na specifičnosti kliničkog ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod nosilaca *GBA* mutacija i na genotipsko-fenotipsku korelaciju. Rezultati ukazuju da prisustvo mutacije u *GBA* genu nije uticalo na godine početka Parkinsonove bolesti, međutim, nosioci „teških“ mutacija imali su raniji početak Parkinsonove bolesti u odnosu na nosioce „lakih“ mutacija. Inicijalni simptomi Parkinsonove bolesti slični su u grupama sa i bez mutacije u *GBA* genu, osim bola, koji se retko javlja kao prvi simptom Parkinsonove bolesti, ali značajno češće kod nosilaca *GBA* mutacije. Prisustvo *GBA* mutacija nije uticalo na polnu distribuciju obolelih od Parkinsonove bolesti, postojanje pozitivne porodične anamneze za Parkinsonovu bolest, učestalost halucinacija i apatije, terapijski odgovor na L-dopu i motorni aspekt parkinsonizma u trenutku pregleda. Nosioci *GBA* mutacija češće su imali diskinezije i lošije skorove na Bostonskom testu nominacije. Ispitivanje nemotornih simptoma nije pokazalo razliku među ispitivanim pacijentima, osim na pitanjima za preteranu dnevnu pospanost i gubitak interesovanja koji su bili češći u grupi pacijenta sa Parkinsonovom bolešću i prisutnim mutacijama u *GBA* genu.

Poslednji deo rezultata odnosi se na nalaze neurovizualizacionih tehnologija koje su korišćene u istraživanju. Pomoću transkranijalne parenhimske ehosonografije pokazano je da je maksimalna vrednost hiperehogene površine supstancije nigre kod pacijenta sa Parkinsonovom bolešću slična među grupama pacijenata koji su homozigotni i heterozigotni nosioci mutacije u *GBA* genu i onima koji nisu nosioci ove mutacije, dakle nalaz je konzistentan sa onim koji postoji kod sporadične Parkinsonove bolesti. NMR ispitivanjem pokazano je da pacijenti sa Parkinsonovim bolešću, koji su nosioci mutacija u *GBA* genu, imaju poremećen obrazac interhemisferičnih, kortiko-kortikalnih i parahipokampalnih traktova bele mase, dok razlika u sivoj masi mozga nije postojala u ispitivanom uzorku. Kombinacijom nalaza na transkranijalnoj parenhimskoj ehosonografiji i kliničkog pregleda, gde su kod dva heterozigotna nosioca *GBA* mutacije primećeni blagi motorni poremećaji koji ne ispunjavaju kriterijum za dijagnozu Parkinsonove bolesti, DaT-SPECTom detektovano je redukovano nakupljanje radiofarmaka u strijatumu što je nalaz koji sugeriše prekliničku fazu Parkinsonove bolesti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Frekvencija *GBA* mutacija u ispitivanom uzorku pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i kod zdravih kontrola iz Srbije, slična je sa rezultatima najveće multicentrične studije koja je obuhvatila ispitivani uzorak sa više od 5500 pacijenata i skoro 5000 zdravih kontrola (Sidranski et al, 2009). Diskutovane su učestalost frekvencije mutacije u *GBA* genu kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, kao i odnosi šansi u različitim populacijama sa osvrtom na veću učestalost *GBA* mutacija kod pacijenata sa Parkinsonovim bolešću u populaciji Aškenazi Jevreja (Aharon-Peretz et al, 2004). Učestalost *GBA* mutacija kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u drugim istraživanjima koje obuhvataju različite populacije i etničke grupe, prikazano je u Tabelama 30. i 31. Napravljen je prilaz učestalosti drugih monogenetskih uzročnika Parkinsonove bolesti. Varijante u *GBA* genu koje su detektovane u ovom istraživanju diskutovane su svaka ponaosob. Najčešće detektovana mutacija (N370S), je prema literaturnim podacima takođe najčešća u evropskim populacijama i u populaciji Aškenazi Jevreja (Sidranski et al, 2009; Lesage et al, 2011). Svi pacijenti nosioci D409H mutacije imali su duplo mutiran alel genotipa D409H/H255Q, što je čest nalaz u homozigotnom stanju kod pacijenata sa Goševom bolešću na Balkanu i u jadranskom delu Italije (Santamaria et al, 2008). Po prvi put u *GBA* genu detektovane su dve nesinonimne varijante (D380V, N392S) i tri sinonimne promene (T369T, V398V, V459V).

Uticaј prisustva mutacija u *GBA* genu na godine početka i polnu distribuciju pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, kao i prisustvo pozitivne porodične anamneze za Parkinsonovu bolest, diskutovano je u svetlu oprečnih rezultata koji postoje u do sada dostupnoj literaturi. Nosioci „teških“ *GBA* mutacija imali su u proseku značajno raniji početak Parkinsonove bolesti (oko 48 godina), u poređenju sa nosiocima „lakih“ mutacija u *GBA* genu (oko 60 godina). Ovaj nalaz, da „težina“ mutacije u *GBA* genu utiče na godine početka Parkinsonove bolesti, je konzistentan sa literaturnim podacima (Gan-Or et al, 2009). Inicijalni simptom Parkinsonove bolesti u ispitivanoj populaciji pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, bio je jedan od kardinalnih simptoma bolesti, nezavisno od prisustva mutacije u *GBA* genu. Bol, iako redak simptom na početku Parkinsonove bolesti, bio je značajno češći u grupi pacijenata sa *GBA* mutacijama. Slična učestalost bola na početku Parkinsonove bolesti kod nosilaca *GBA* mutacija prijavljena je u ranijim istraživanjima (Gan-Or et al, 2008). Kako

promene u nekim genima (*SCN9A*, *FAAH* i *COMT*) mogu uticati na pojavu bola kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću (Greenbaum et al, 2012; Li et al, 2014), rezultati ovog istraživanja sugerišu da bi se toj grupi gena mogao pridružiti i *GBA* kao faktor rizika za nastanak bola kod ovih pacijenata. Rezultati ispitivanja motornih karakteristika Parkinsonove bolesti kod nosilaca *GBA* mutacija diskutovani su u smislu nekonzistentnih literaturnih podataka. Češća pojava diskinezija kod pacijenata sa *GBA* mutacijom (38,5%) u poređenju sa grupom bez mutacija (23,6%), u skladu je sa prethodno objavljenim rezultatima istraživanja (Clark et al, 2007; Lesage et al, 2011). Učestalost kognitivnog poremećaja je, prema dobijenim rezultatima, bila veća u grupi pacijenata sa *GBA* mutacijama ali statistički značajna razlika nije dostignuta u većini poređenja, sem za skor na Bostonskom testu nominacije koji je bio manji u grupi nosilaca mutacije u *GBA* genu. Prema podacima ranijih studija, postoji češći poremećaj različitih kognitivnih domena kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su nosioci *GBA* mutacija u poređenju sa onima bez mutacija (Alcalay et al, 2012; Zokeai et al, 2014). Rezultati ispitivanja neuropsihijatrijskih problema (depresivnost, apatija, anksioznost i prisustvo halucinacija) u grupi pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su nosioci mutacija u *GBA* genu u poređenju sa grupom pacijenata bez mutacije, diskutovano je takođe u svetlu oprečnih literaturnih podataka, od kojih su neka pokazala povećanu a neka jednaku učestalost ovih poremećaja. Ispitivanje prisustva apatije pokazalo je da se ona javlja sa podjednakom učestalošću kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, nezavisno od *GBA* statusa. Prethodna dva istraživanja na ovu temu (McNeill et al 2012; Brockmann et al, 2011), ukazuju na povećanu učestalost apatije kod pacijenata sa mutacijama u *GBA* genu, uz napomenu da su zaključci doneti na osnovu opštih psihijatrijskih upitnika, a ne testova namenjenim za testiranje apatije, pa je dovedena u pitanje validnost prethodno publikovanih rezultata. Dobar terapijski odgovor na L-dopu imale su obe grupe pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, nezavisno od prisustva i “težine” *GBA* mutacije, što je u skladu sa literaturnim podacima (Aharon-Peretz et al, 2004; Setó-Salvia et al, 2012; Asselta et al, 2014). Ispitivanje transkranijalnom parenhimskom ehosonografijom, u jasno definisanim grupama, potvrdilo je rezultate prethodnih istraživanja (Saunders-Pullman et al, 2010; Barrett et al, 2014), da je nalaz kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su nosioci mutacija u *GBA* genu konzistentan sa nalazom kod sporadične Parkinsonove bolesti. Poremećen obrazac puteva

bele mase kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su nosioci *GBA* mutacija, po prvi put je detektovan koristeći savremene tehnologije NMR. Ovakav nalaz diskutovan je uzimajući u obzir rezultate ranijih ispitivanja drugačije definisanih grupa pacijenata koji imaju Parkinsonovu bolest, imajući u vidu da su rezultati nekih istraživanja pokazali postojanje abnormalnog obrazca u interhemisferičnim, kortikospinalnim i kortiko-kortikalnim traktovima bele mase mozga kod pacijenata koji imaju Parkinsonovu bolest, a nisu dementni i nalaze se u ranom ili srednjem stadijumu bolesti (Karagulle Kendi et al, 2008; Rae et al, 2012; Zhan et al, 2012), drugi su pokazali kod pacijenata u kasnim stadijumima Parkinsonove bolesti (Agosta et al, 2013) ili kod onih sa kognitivnim poremećajem (Hattori et al, 2012).

D) Objavljen rad koji čini deo doktorske disertacije

1. Kresojević N, Janković M, Petrović I, Kumar KR, Dragašević N, Dobričić V, Novaković I, Svetel M, Klein C, Pekmezović T, Kostić VS. Presenting symptoms of *GBA*-related Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Jul;21(7):804-7.

2. Kresojević N, Mijajlović M, Perić S, Pavlović A, Svetel M, Janković M, Dobričić V, Novaković I, Lakočević MB, Klein C, Kostić VS. Transcranial sonography in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Apr;19(4):431-5.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Učestalost i specifičnost ispoljavanja Parkinsonove bolesti kod homozigotnih i heterozigotnih nosilaca mutacije gena za glukocerebrozidazu**” dr Nikole Kresojevića predstavlja originalni naučni doprinos u rasvetljavanju genotipa, genotipsko-fenotipske korelacije, kliničkih i neurovizualizacionih karakteristika Parkinsonove bolesti koja je u vezi sa mutacijama u *GBA* genu. Korišćena su tri različita pristupa ovoj problematici, genetska, klinička i morfološka, uz to da je morfološki pristup obrađen sa dve različite tehnike magnetne rezonance, zatim sa transkranijalnom parenhimskom ehosonografijom i DaT-SPECTom.

Ovo istraživanje je obuhvatilo veliki uzorak ispitanika za genetsku analizu u cilju identifikacije mutacija u egzonima 8-11 *GBA* gena. Po prvi put je procenjena frekvencija mutacija u *GBA* genu u populaciji pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u Srbiji. Primenom skala koje obuhvataju motorne, nemotorne, psihijatrijske i neuropsihološke testove, i detaljnim kliničkim ispitivanjem, u značajnoj meri je dopunjeno znanje koje se odnosi na fenotipske karakteristike i genotpsko-fenotipsku korelaciju kod Parkinsonove bolesti koja je u vezi sa postojanjem mutacija u *GBA* genu. Ovo istraživanje je jedno od prvih koje je koristilo transkranijanu parenhimsku ehosonografiju u cilju ispitivanja karakteristika nalaza Parkinsonove bolesti udružene sa mutacijama u *GBA* genu. Rezultat ovog dela istraživanja ukazuje da je nalaz transkranijalnom parenhimskom ehosonografijom karakteristika Parkinsonove bolesti, nezavisno od genotipa u *GBA* genu. Ovo je prvo istraživanje koje je NMR ispitivanjem pokazalo da pacijenti sa Parkinsonovom bolešću koja je u vezi sa *GBA* mutacijama, imaju poremećen obrazac interhemisferičnih, kortiko-kortikalnih i parahipokampalnih traktova bele mase mozga. Jedan od zaključaka je da je Parkinsonova bolest koja je u vezi sa mutacijama u *GBA* genu veoma slična sporadičnoj Parkinsonovoj bolesti i kao takva predstavlja idealan model za buduća ispitivanja etiopatogeneze Parkinsonove bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima dobre istraživačke prakse. 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 Nikole Kresojevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.04.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marina Svetel

Prof. dr Ivana Novaković

Prof. dr Marija Žarkov

Mentor:

Prof. dr Vladimir Kostić

Komentor

Prof. dr Tatjana Pekmezović
