

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број: 01-3-130 12.04.2022. године, именована је Комисија за оцјену научне заснованости и подобности теме и кандидата др Игора Гаврића за израду докторске дисертације под насловом „**Повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома**“ (у даљем тексту: Комисија)¹ у сљедећем саставу:

1. Проф.др Радмил Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, предсједник Комисије;
2. Проф.др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, ментор, члан Комисије;
3. Проф.др Сања Марић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;
4. Проф.др Зоран Радовановић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитет у Новом Саду, члан Комисије;
5. Доц.др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

ИЗВЈЕШТАЈ

О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ И ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ¹:
1. Назив и сједиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација
Научна област: Медицинске и здравствене науке
Научно поље: Клиничка медицина
Ужа научна област: Хирургија
3. Податак да је Факултет имао организоване магистарске студије из научне области којој припада дисертација
Интегрисани студијски прогам медицине
ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
1.Кратка биографија кандидата

³Правилник о поступку давања сагласности за приједлог теме докторске дисертације и на извјештај о урађеној докторској дисертацији, 2005. године(све радове наводити по Харвардском или АПА систему навођења литературе; обавезна достава фотокопија радова)

Игор Гаврић је рођен 25.11.1975. године у Сарајеву. Основну и средњу школу завршио је у Сарајеву. Медицински факултет у Загребу је завршио је 2002. године. По завршетку студија приправнички стаж одрадио је у Хрватској болници др. фра. М. Николић Н. Била, а приправнички испит положио је 2004. године у Сарајеву. Од 2006. до 2010. године је био специјализант опште хирургије КЦУ Сарајево. Током 2010. године положио је специјалистички испит из опште хирургије, а почетком 2014. године положио је субспецијалистички испит из дигестивне и хепатобилијарне хирургије. Школске 2007/08 године уписао је постдипломске магистарске студије на Медицинском факултету у Сарајеву у трајању од четири семестра те одслушао и положио све прописане испите. Докторске студије уписао је на Медицинском факултету у Фочи, Универзитету у Источном Сарајеву 2018. године.

2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе

Др Игор Гаврић је на основу претходно наведеног показао одлучност и таленат за бављење научно-истраживачким радом. О томе говори и озбиљан приједлог за израду докторске дисертације у којој је јасно указано на научни проблем и у складу са тим адекватно су постављене хипотезе и циљеви истраживања. Планирана методологија у највећој мјери може допријети разрјешењу научног проблема, и у потпуности одговорити на постављене хипотезе и циљеве истраживања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертације и има јасну визију о важности доприноса овог истраживања развоју њене каријере, повећању квалитета научног истраживања на Факултету и развоју науке уопште.

3. Најмање 2 научна рада - библиографске јединице² кандидата из области на коју се односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима

1. COLORECTAL CANCER SURGICAL TREATMENT OUR EXPERIENCE. Mirhan Salibasic, Sadat Pusina, Emir Bicakcic, Anes Pasic, Igor Gavric, Edin Kulovic, Ajdin Rovcanin, Semir Beslija. Medical Archives Journal of the Academy of medical sciences in Bosnia and Herzegovina Vol. 73(6): 2019; 412-414.
2. EXAMINATION OF USE OF LYSOZYME/PIRIDOXINE ORITABLETS ON REDUCTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER TONSILLECTOMY. L Sarajlić; A Kapidžić; H Tanović; J Šabanović; I Gavrić; A Mulabdić. Medical Journal Vol. 21(1); 2015; 55-57.

ПОДАЦИ О ДИСЕРТАЦИЈИ

Назив дисертације: „Повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома“

Научна област: Медицинске и здравствене науке

Научно поље: Основна медицина

Ужа научна област: Абдоминална хирургија

4. Предмет и значај истраживања

Предмет истраживања докторске дисертације је повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома. Колоректални карцином (КРК) представља велики социо-епидемиолошки проблем у свијету који је значајан узрок морбидитета и морталитета, а јавља се код 1,65 милиона људи, са 835 000 смрти на годишњем нивоу. Фактори ризика за настанак КРК су подијељени на непромјенљиве и промјенљиве факторе. Групу непромјенљивих фактора се убрајају: старост већа од 50 година и позитивна породична анамнеза за полипозу и инфламаторна обољења колона. Процењује се да КРК у 70% случајева није наследан, међутим, подаци показују да се у 20% случајева наслеђује, тако да позитивна породична анамнеза за КРК, породична аденоматозна полипоза (FAP) и Линч синдром (наследни неполипозни КРК) представљају значајне факторе ризика, док преосталих 10% припада *de novo* мутацијама гена које могу довести до настанка КРК. Промјенљиви фактори ризика, који се могу превенирати, су: неумјерена исхрана, гојазност, дијабетес, физичка неактивност, алкохол и пушење. КРК настаје као последица активације мутираних онкогена и престанка активације тумор супресорских гена. Поједини аутори наводе да је потребно 4 до 5 мутација за настанак КРК, а да је укупан број промјена на генима значајно важнији од редоследа мутација. Тумачењем наследног КРК откривени су гени попут TP53 (енгл. *tumor protein p53*), APC (енгл. *adenomatous polyposis coli*), и KRAS (енгл. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) који имају значајну улогу у настанку спорадичног типа КРК. У нормалним условима, тумор супресорски гени, као што су TP53 и APC, заустављају раст туморских ћелија контролом ћелијске диобе. KRAS представља прото-онкоген који у физиолошким условима контролише ћелијски раст и диференцијацију. Истраживања су показала да се мутације TP53, APC и KRAS гена јављају често код пацијената са КРК и да доводе до малигне трансформације ћелија. Међутим, поред мутација које погађају „канцерске“ гене циљног ткива и које су непосредно одговорне за процес малигне трансформације ћелије, задњих година пажњу истраживача све више заокупљују и последице мутације гена, а то су наследне (герминативне) промјене које су дио генетичке конституције сваког појединца и представљају погодно тло за штетно дјеловање спољашњих фактора, а у питању су DNK

полиморфизми. Полиморфизми појединачних нуклеотида (енгл. *single nucleotide polymorphism*, SNP) представљају варијацију у секвенци ДНК. Њихово познавање је важно како би се боље дефинисали патофизиолошки механизми настанка мултифакторских обољења (укључујући и малигна обољења). У научној литератури је мало података о полиморфизмима TP53, APC и KRAS гена за које је познато да су повезани са трансформацијом полипа у карцином. Иако је познато да се полиморфизми онкогена и тумор супресорских гена (TP53, APC и KRAS гена) јављају често код пацијената са КРК, није познато колики фактор ризика представља свака од њих појединачно, а колико њихова комбинација у настанку КРК, као нити корелација полиморфизама ових гена са осталим факторима који су повезани са настанком КРК.

5. Циљ и задаци у дисертацији

Постављени су следећи циљеви истраживања:

Општи циљ пројекта је да се утврди повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена, као и њихово удружено дејство са настанком КРК.

Специфични циљеви истраживања су:

1. Утврдити повезаност социо-демографских и дјететских фактора, као и стила живота испитаника са настанком КРК.
2. Утврдити клиничке, лабораторијске и патохистолошке параметре код пацијената са КРК.
3. Одредити учесталост појединачних и комбинованих полиморфизама TP53, APC и KRAS гена код пацијената са КРК.
4. Утврдити степен повезаности између појединачних и комбинованих полиморфизама гена за TP53, APC и KRAS и клиничких, биохемијских и патохистолошких карактеристика тумора.
5. Утврдити степен повезаности између појединачних и комбинованих полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са промјенљивим факторима ризика за настанак КРК.

6. Хипотезе³ докторске дисертације

На основу свих досадашњих сазнања и прелиминарних истраживања постављене су следеће радне хипотезе:

1. Појединачни и комбиновани полиморфизми TP53, APC и KRAS гена су значајни фактори ризика за настанак КРК и ови генотипови су значајно повезани са клиничким, биохемијским и патохистолошким карактеристикама тумора.
2. Појединачни и комбиновани полиморфизми TP53, APC и KRAS гена су повезани са промјенљивим факторима ризика за настанак КРК.

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Предложена докторска дисертација се бави проучавањем повезаности промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома. Литературни подаци показују у вријеме постављања дијагнозе 50% болесника је у I или II стадијуму болести, док друга половина има метастатску болест која је у III или IV стадијуму. С обзиром да се половина болесника открива тек у узрапредовалој фази болести. Препознавање предиктивних фактора за настанак болести и превенција су од изузетног значаја у борби против експанзије КРК. Ови подаци указују да је болест проширена прије или за вријеме постављања дијагнозе код значајног броја обољелих. Ово игубљено вријеме зависи и од пацијента и од љекара и значајан је фактор који одређује у којем стадијуму болести ће бити постављена дијагноза и какво ће бити преживљавање болесника. Познато је да се после постављања дијагнозе око 80% пацијената подвргне оперативном захвату али да 45% у наредних 5 година развије рецидив који се често заврши летално. С обзиром да од КРК болује умире велики број људи у свијету, ова болест представља не само здравствени, већ и социолошки и економски проблем, што у многоме отежава етиопатогенезу овог обољења. Досадашња испитивања су показала да се истина налази негдје између спољашњих и унутрашњих фактора, који утичу на настанак и развој КРК. Овом докторском дисертацијом покушаћемо да одговоримо на питање који фактори, појединачно или удружено повећавају ризик, или чије постојање указује на ризик за настанак КРК. TP53, APC и KRAS гени представљају добре кандидате чији полиморфизми могу имати значајан утицај на настанак КРК. Узимајући све у обзир, сматрамо да је тема предложене докторске тезе кандидата веома атрактивна и перспективна, како са клиничког и практичног, тако и са научног аспекта.

³Хипотезе су кратко изречене тврдње. Након изрицања хипотеза слиједе кратка образложења за доказивање. Хипотезе могу имати ограничења у простору и времену, доказују се кроз истраживања у реалном систему (моделу или прототипу) а потврђују се истраживачким методама и статистичком обрадом у дисертацији. Хипотезе могу бити главне и помоћне, односно нулте и алтернативне.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Свегеномске асоцијационе студије (енгл. *genome-wide association studies*, GWAS) се базирају на истраживању повезаности SNP и болести. Од појаве GWAS, велики број група је проучавао SNP-ове као маркере предиспозиције за настанак КРК. Полиморфизми различитих класа гена могу значајно да допринесу повећању ризика за настанак КРК. Прегледом до сада објављених радова и доступних база SNP-ова пронађено је више од 500 полиморфизама у 110 различитих гена који су повезани са КРК. До сада је посебна пажња била посвећена полиморфизмима у генима који контролишу синтезу медијатора и регулатора инфламације, затим ензима укључених у процесе синтезе и метилације ДНК и других процеса важних са становишта неопластичне трансформације ћелија. Међутим, у научној литератури је мало података о полиморфизмима TP53, APC и KRAS гена за које је познато да су повезани са трансформацијом полипа у карцином. Конзистентно статистички значајним показало се 16 варијанти на 11 гена који контролишу ову трансформацију. У једној од студија Сунгамсети и сар. (Singamsetty et al., 2014) је утврђено да је учесталост TP53 Pro72Pro генотипа значајно ($p=0,0033$) чешћа код пацијената са КРК у односу на контролну групу здравих и представља значајан фактор ризика за настанак КРК. У студији Сегдитсас и сар. се наводи да су мутације APC гена одговорне за настанак FAP. KRAS c.2505T>G (rs61764370) полиморфизам, који је локализован на 3'-UTR регији гена је највише испитиван у циљу повезаности са КРК. Међутим, иако су Рајан и сар. утврдили повезаност између rs61764370 и ризика од морталитета код пацијената у касном стадијуму у већини студија се наводи да овај полиморфизам није значајан фактор ризика за настанак КРК. Међутим, резултати студија су неконзистентни јер су Лиу и сар. показали да је полиморфизам CTrs8720, који је такође локализован на 3'-UTR регији KRAS гена значајно повезан са настанком КРК, смањеним преживљавањем и да је повезан са развојем и лошијом прогнозом болест.

9. Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Резултати из овог пројекта би нам могли помоћи у разјашњењу молекуларних механизма којима полиморфизам гена утиче на тежину тј. стадијум колоректалног карцинома. Такође, идентификовани промјенљиви и непромјенљиви (генетски) фактори ризика нам могу помоћи као прогностички фактор код пацијената са овим обољењем и дијагностички фактор у раном откривању колоректалног карцинома. Познато је да је рано откривање овог обољења праћено високом стопом излјечења, али скрининг карцинома дебелог цријева није распрострањено примијењен у популацији, као скрининг карцинома дојке и карцином грлића материце. Такође, идентификовањем генетских фактора

повезаних са настанком КРК и њиховом комбинованом анализом са промјенљивим факторима може се доћи до података који су пацијенти највише изложени ризику за добијање КРК. На основу утврђених значајних фактора повезаних са настанком КРК биће могуће уврдити потенцијалне обрасце који би помогли у издвајању особа са повећаним ризиком за настанак КРК, што би могло омогућити спровођење превентивних мјера на ризичној популацији и створити основе у сврху откривања адекватних лијекова за лијечење КРК.

10. Веза са досадашњим истраживањима

Из резултата до сада објављених истраживања, може се закључити да постоји значајна повезаност између полиморфизама TP53, APC и KRAS гена и настанка КРК. Резултати студије Сунгамсети и сар. у којима је доказана већа учесталост TP53 Pro72Pro генотипа код пацијената са КРК у односу на контролну групу здравих је потврђена молекуларно-генетичком кохортном студијом КРК у Казахстану, гдје је утврђено да полиморфизам гена TP53 представља значајан фактор ризика за настанак КРК (Pro72Pro; OR = 3.80, 95 %CI = 2.46–5.88, $\chi^2 = 61.27$, $p < 0.0001$).

У поменутој студији Сегдитсас и сар. у којој се наводи да су мутације APC гена одговорне за настанак FAP, је напоменуто да FAP ипак чини мали проценат учесталости КРК. Међутим, због доказане повезаности FAP и КРК, истраживачи су почели са испитивањем да ли већа учесталост полиморфизма APC гена представља ризик за настанак КРК чија етипатогенеза није објашњена мутацијама. У метааналитичкој студији Лианг и сар. у којој је анализиран утицај полиморфизма APC гена на настанак КРК је утврђено да су највише испитивана три полиморфизма APC гена са овим циљем и то c.3920T>A (p.Ile1307Lys; rs1801155), c.3949G>C (p.Glu1317Gln; rs1801166) и c.5465T>A (p.Val1822Asp; rs459552) полиморфизми. Аутори су утврдили да су сва три полиморфизма значајно повезана са настанком КРК, мада се rs459552 помиње као најчешћа APC варијанта.

Иако су мутације KRAS гена присутне код 30% пацијената са КРК, оне су релативно ријетке у општој популацији и њихова примјена као биомаркера предиспозиције КРК је ограничена. Управо због тога, велики број истраживања је усмјерен на утврђивање веће учесталости полиморфизма у KRAS гену, па су Рајан и сар. утврдили повезаност полиморфизма KRAS гена са повећаним ризиком од морталитета у раном стадијуму код пацијената са КРК. Међутим, у литератури нема података о повезаности појединачних и комбинованих полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са промјенљивим факторима ризика за настанак КРК.

11. Методе истраживања и инструменти (опрема)

У истраживању ће се користити следећа методологија:

Ово истраживање ће бити спроведено по дизајну студије случајева и контрола. Како би уочили разлике међу групама на нивоу значајности $p < 0,05$, са снагом студије од 80%, у студију ће бити укључено 196 пацијената, односно 98 пацијента по групи.

Групу случајева (студијску групу) чиниће 100 пацијената код којих се током спровођења студије постави патохистолошка дијагноза колоректалног карцинома. Од тога, 60 пацијената који ће бити хируршки лијечени на Одјељењу за хирургију и ортопедију у Универзитетској болници Фоча, те 40 пацијената који ће бити хируршки лијечени на Институту за онкологију Војводине Сремска Каменица

Групу контрола чиниће 100 пацијената без дијагнозе КРК, а који су у исто вријеме лијечени у Универзитетској болници Фоча. За сваки случај КРК одмах ће се одредити контрола, пацијент који је примљен истог дана на на Одјељењу за хирургију и ортопедију, који болује од акутних стања у хирургији (апендицитис, холециститис, перфорација пробавне цијеви, трауме паренхимних органа, ломови костију) те хроничних стања (херније, хронична калкулозна жучна кеса, хемороиди, дегенеративне болести локомоторног система) а који је истог пола и сличног узраста (± 2 године) као пацијент са КРК.

Главни искључујући критеријуми за обје групе биће болести јетре, панкреаса или постојање историје о карциному неког другог органа, а за контролну групу позитиван туморски маркер Са 19-9.

Социо-демографски подаци, као и подаци о дијететским навикама и стилу живота прикупљаће се специјално дизајнираним упитником. Социо-демографски подаци обухватиће податке о полу и старости пацијената, занимање, образовање, брачно стање и мјесечна примања. Подаци од дијететским навикама тј. навикама у исхрани подразумијеваће податке о уносу црвеног меса, воћа и поврћа, редовним оброцима и прекомјерној тјелесној тежини, док ће подаци о стилу живота укључивати податке о пушењу, конзумирању алкохола, кафе, као и изложеност стресу. Клинички параметри обухватаће податке добијене физикалним прегледом пацијената. Из медицинске документације преузеће се подаци о присуству других хроничних обољења, њихову врсту

и употребу лијекова за лијечење хроничних болести.

Код свих пацијената биће урађене рутинске лабораторијске анализе (комплетна крвна слика) и општи биохемијски налази, и у обе групе испитаника биће рађени туморски биомаркери СЕА и СА 19-9, методом ензимске хемилуминисценције на апарату "DXI-600, Beckam Coulter" у Универзитетској болници у Фочи.

Дијагноза КРК биће потврђена патохистолошким прегледом узорака ткива добијених биопсијом током ендоскопског прегледа или оперативног захвата у групи пацијената са сумњом на КРК, у складу са добром клиничком праксом. У свим фазама дијагностике биће биљежене демографске, клиничке (лична и породична анамнеза и физикални налаз), ендоскопске (локализација тумора) и патохистолошке карактеристике (добро, средње или лоше диферентовани тумор).

Свим пацијентима са постављеном дијагнозом КРК биће урађени радиолошки прегледи (ултразвучна дијагностика и мултислајсна компјутеризована томографија) са циљем процјене TNM стадијума болести. За одређивање стадијума болести биће коришћена Дјуксова класификација уз модификације по Астлер-Колеру (Astler & Coller, 1954; Dukes, 1932).

Узимање узорака крви и анализа полиморфизама TP53, APC и KRAS гена

Код свих пацијената након операције, а након осмочасовног гладовања током ноћи, узорци крви ће бити узети у један вакутајнер који садржи етилендиаминтетрасирћетну киселину (EDTA) и заледити у замрзивачу на температури од -80°C у сврху одређивања генотипа. Геномска деоксирибонуклеинска киселина (DNK) ће бити изолована из 200 μl пуне крви кориштењем комерцијалног кита за изолацију DNK. Заједнички алели TP53, APC и KRAS гена ће бити амплифицирани техником ланчане полимеризације (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), тако да ће у финалној реакцији волумен сваког узорка бити око 25 милилитара. Концентрација сваког прајмера у финалној реакцији биће 0,5 mM. Секвенца прајмера ће бити одређена на почетку истраживања. Техника PCR-а укључиваће иницијалну денатурацију током 5 минута на 95°C , што ће бити праћено са 30 циклуса денатурације на 90°C током 30 секунди, екстензиону фазу на 72°C током 20 секунди, и финалну елонгацију на 72°C током 10 минута. Амплификација ће бити потврђена 1% агарозном гел електрофорезом. Након потврде амплификације, 10 милилитара сваког узорка амплифициране DNK ће бити дигестован на 37°C током 1 сата примјеном рестрикционих ензима. Дигестовани продукти ће затим бити визуелизовани на 4% агарозном гелу. Након тога ће се идентификовати поменути генотипови на основу њиховог

присуства или одсуства.

Генетске анализе техником ланчане полимеризације биће рађене у Научном институту за ветеринарство Србије, у лабораторији за генетска испитивања на апарату Step one plus PCR, Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific.

Статистичка анализа

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 24 (Chicago, IL, USA). За поређење просјечних вриједности промјенљиве двије групе користиће се студентов т тест, а за поређење три или више популација користиће се једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Испитивање зависности двије описне промјенљиве испитиваће се помоћу хи-квадрат (χ^2) и Фишер-овог теста. У циљу провере предиктивне способности појединих параметара користиће се бинарна мултиваријантна логистичка регресиона анализа. Резултати ће се изражавати као просјечна вриједност \pm стандардна девијација (SD). Статистички значајна разлика у добијеним вриједностима између група износиће $p < 0,05$, док ће статистички веома значајна разлика бити када је $p < 0,01$.

12. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се потврда хипотезе да појединачни и комбиновани полиморфизми TP53, APC и KRAS гена представљају значајне факторе ризика за настанак КРК и да су ови генотипови значајно повезани са клиничким, биохемијским и патохистолошким карактеристикама тумора. Такође, очекује се да ћемо показати да појединачни и комбиновани полиморфизми TP53, APC и KRAS гена су повезани са промјенљивим факторима ризика за настанак КРК.

13. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Генетске анализе техником ланчане полимеризације биће рађене у Научном институту за ветеринарство Србије, у лабораторији за генетска испитивања на апарату Step One Plus PCR, Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific. За одобравање студије прибавиће се сагласност Етичког Комитета Медицинског факултета у Фочи. Код свих пацијената биће урађене рутинске лабораторијске анализе (комплетна крвна слика) и општи биохемијски налази (глукоза, HbA1c, уреа, креатинин, натријум, калијум, калцијум, магнезијум) у Универзитетској болници у Фочи или у Институту за онкологију Војводине Сремска Каменица. Након тога слиједи и обрада података уз статистичку анализу, као и

израда писане верзије докторске дисертације, што ће све укупно трајати 12 мјесеци.

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ⁴

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Проф.др Ненад Лаловић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, ментор.

Најмање 5 научних радова – библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације (за ментора)⁵

1. **Lalović N**, Dukić Vladicić N, Marić R, Cuk M, Simatović M, Jokanović D. [Massive hemorrhage of upper gastrointestinal tract caused by gastrointestinal stromal tumor of the stomach--case report]. Med Pregl. 2012 Jul-Aug;65(7-8):341-5
2. **Lalović N**, Cvijanović R, Malis M, Ilić M, Cuk M, Nikolić I. [Surgical anatomy of the initial segment of the lateral circumflex femoral artery]. Med Pregl. 2013 Jul-Aug;66(7-8):326-30
3. Cuk M, Gajanin R, Malis M, Erić D, **Lalović N**, Marić H. [The importance of cytology in diagnosing rare breast carcinoma--two case reports]. Med Pregl. 2013 Jan-Feb;66(1-2):86-91.
4. Dukić, N., Gojković, Z., Vladičić-Mašić, J., Mašić, S., **Lalović, N.**, & Popović, S. (2020). Adjuvant application of trastuzumab in HER2 positive breast cancer and impact on time to relapse. Archive of Oncology, 26(1), 10-15.
5. Batinić-Škipina, D., Marić, R., Tadić-Latinović, L., Erić, D., & **Lalović, N.** (2018). Procena imunohistohemijske ekspresije receptora insulinu-ličnog faktora rasta 1 u karcinomu dojke. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 146(9-10), 524-529.

2. Имена осталих чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

1. Проф.др Радмил Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, предсједник Комисије;

2. Проф.др Сања Марић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

3. Проф.др Зоран Радовановић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија,

⁴Састав комисије са назнаком имена и презимена ментора и осталих чланова комисије, звања, назив научне и уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета/ установе у којој је члан комисије запослен. Чланови комисије који нису у радном односу на Универзитета у Источном Сарајеву и не држе наставу по било коме основу на универзитету, достављају фотокопију свога избора у звање, научну, односно ужу научну област.

⁵Ментор има објављене радове (најмање 5) из научне области из које се ради докторат. Достављају се фотокопије радова.

Медицински факултет Универзитет у Новом Саду, члан Комисије;

4. Доц.др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

3.Најмање 3 научна рада - библиографске јединице које се односе на тему докторске дисертације (за чланове комисије)

1. Проф.др Радмил Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, председник Комисије;

1. Petković N, **Marić R**, Gajanin R, Batinić D, Ćuk M, Ristić S, Djukanović, et al. Prevalence and risk factors of vascular calcification in pre-dialysis patients with Balkan endemic nephropathy. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(11-12):608–14.2.

2. Drakul D, Sokolović D, Radanović M, Dukić N, Kunarac M, Ćurčić B, Pavlović D, **Marić R**. Sex Differences in the Use of Cardiovascular Drugs: A Survey of Patients in a Single Center. *Acta Med Acad.* 2021 Dec;50(3):351-357

3. Petković N, Ristić S, Marinković J, **Marić R**, Kovačević M, Djukanović L. Differences in Risk Factors and Prevalence of Vascular Calcification between Pre-Dialysis and Hemodialysis Balkan Nephropathy Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Mar 19;54(1):4.

4. Mitrović V, **Marić R**, Marić S, Obrenović M, Saratlić V, Berisavac I. (2019). Craniocerebral injury complicadet by bening cyst of the middle cranial fossa. *Praxis medica*. 48. 43-45.

2. Проф.др Сања Марић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

1. Kovačević Maksim, Kovačević Marijana, **Maric Sanja**, Lalovic Nenad, Dostic Milivoje, Saratlic Vjeran. (2020). Our results in the treatment of tarsal dislocations. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 148. 34-34.

2. Mitrović V, Marić R, **Marić S**, Obrenović M, Saratlić V, Berisavac I. (2019). Craniocerebral injury complicadet by bening cyst of the middle cranial fossa. *Praxis medica*. 48. 43-45.

3. **Marić S. S.**, Kovačević M., Erić D., Saratlić V., Mirković D., Lalović N. (2017). Fantom pain: Case report. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*, 39(1-2), 49-54.

4. Marić S, Kovačević M, Erić D, Dostić M, Starović V, Miletić R, Račić M. (2015). Multimodalna analgezija u ortopedskoj hirurgiji - opšta naspram regionalne anestezije - multimodalna analgezija. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*. 37(5-6). 247-253

3. Проф.др Зоран Радовановић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитет у Новом Саду, члан Комисије;

1. **Radovanovic Z**, Ranisavljevic M, Radovanovic D, Vicko F, Ivkovic-Kapicel T, Solajic N. Nipple-Sparing Mastectomy with Primary Implant Reconstruction: Surgical and

Oncological Outcome of 435 Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel)*. 2018 Oct;13(5):373-378.

2. Đermanović A, **Radovanović Z**, Lukić D, Đurić M, Kresoja M, Golijanin D. Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: oncological outcome after five-year follow-up. *S Afr J Surg*. 2021 Dec;59(4):164-168
3. Petrovic B, Vicko F, Radovanovic D, Samac J, Tot A, **Radovanovic Z**, Ivkovic-Kapicl T, Lukic D, Marjanovic M, Ivanov O. Occupational radiation dose of personnel involved in sentinel node biopsy procedure. *Phys Med*. 2021 Nov;91:117-120.
4. Protic M, Krsmanovic O, Solajic N, Kukic B, Nikolic I, Bogdanovic B, **Radovanovic Z**, Kresoja M, Mannion C, Man YG, Stojadinovic A. Prospective Non-Randomized Study of Intraoperative Assessment of Surgical Resection Margin of Colo-Rectal Liver Metastases. *J Cancer*. 2021 Apr 30;12(12):3701-3714.

4. Доц. др Бојан Јоксимовић, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

1. Sergej Tomić, **Bojan Joksimović**, Marina Bekić, Miloš Vasiljević, Marijana Milanović, Miodrag Čolić, Dragana B Vučević (2019). *Prostaglandin-E2 Potentiates the Suppressive Functions of Human Mononuclear Myeloid-Derived Suppressor Cells and Increases Their Capacity to Expand IL-10-Producing Regulatory T Cell Subsets*. *Front. Immunol*. 10:475. doi: 10.3389/fimmu.2019.00475. (Impakt faktor: 5.511).
2. Radic I, Mijovic M, Tatalovic N, Mitic M, Lukic V, **Joksimovic B**, et al. *Protective effects of whey on rat liver damage induced by chronic alcohol intake*. *Human & experimental toxicology*. 2019:0960327119829518. (Impakt faktor: 2.171).
3. Marija Milic, Jelena Dotlic, Geoffrey S. Rachor, Gordon J. G. Asmundson, **Bojan Joksimovic**, Jasmina Stevanovic, Dragoslav Lazic, Zorica Stanojevic Ristic, Jelena Subaric Filimonovic, Nikoleta Radenkovic, Milica Cakic, Tatjana Gazibara. (2021). *Validity and reliability of the Serbian COVID Stress Scales*. *PLoS ONE* 16(10): e0259062. (Impakt faktor: 3,240).

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава⁶ да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Др Игор Гаврић није пријављивао докторску дисертацију под насловом „Повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома“ ни у једној другој високошколској институцији.

ЗАКЉУЧАК

Кандидат др Игор Гаврић испуњава све услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности поседује све елементе потребне за оригинално научно истраживање. Комисија предлаже Наставно–научном вијећу Медицинског

⁶ Уз захтјев за пријаву и одобрење теме дужни кандидат доставља потписану изјаву

факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати приједлог пројекта докторске дисертације под називом : „Повезаност промјенљивих фактора ризика и полиморфизама TP53, APC и KRAS гена са настанком колоректалног карцинома“ кандидата др Игора Гаврића.

Мјесто: Фоча

Датум: . 30.06.2022

Комисија:

1. Проф.др Радмил Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, предсједник Комисије;

2. Проф.др Ненад Лаловић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, ментор, члан комисије;

3. Проф.др Сања Марић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије;

4. Проф.др Зоран Радовановић, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитет у Новом Саду, члан Комисије;



5. Доц.др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.



