

VIJEĆU PRIRODNO-MATEMATIČKOG FAKULTETA

Predmet: Ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata

U skladu sa članom 35, stav 2, Pravila doktorskih studija, Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata koju je imenovao Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 20. 7. 2021. godine, u sastavu

1. **Dr Slavica Vujović**, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore (naučna oblast: biohemija)
2. **Dr Snežana Pantović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (naučna oblast: biohemija)
3. **Dr Anđelka Ščepanović**, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor (naučna oblast: humana biologija-antropologija, genetika)

podnijela je Vijeću Prirodno-matematičkog fakulteta **Izveštaj sa javne odbrane polaznih istraživanja doktorske disertacije i Ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije (Obrazac D1)** kandidatkinje **Svetlane Perović**.

Komisija za doktorske studije PMF-a je na sjednici održanoj 3. 11. 2021. godine, zaključila da dostavljeni Izveštaj sadrži sve elemente propisane Pravilima doktorskih studija i Vodičem za doktorske studije i prosljeđuje ga na razmatranje Vijeću Prirodno-matematičkog fakulteta.

Podgorica, 8. 11. 2021. god.

ZA KOMISIJU ZA DOKTORSKE STUDIJE

Goran Popivoda


OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	MSc Svetlana Perović
Fakultet	Prirodno-matematički fakultet
Studijski program	Biologija
Broj indeksa	4/20
Podaci o magistarskom radu	„Biohemijske i antropometrijske karakteristike pacijenata sa <i>Hypertensio arterialis</i> u Crnoj Gori“ Odbranjen na Prirodno matematičkom fakultetu Univerziteta Crne Gore, Studijski program Biologija, oktobar 2020.god.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	“Ispitivanje uticaja polimorfniha varijanti gena uključenih u metabolizam klopidoigrela na terapijski odgovor kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) i povezanost polimorfizma gena za metilen tetrahidrofolat reduktazu (mthfr) sa ovim stanjem”
Na engleskom jeziku	"Investigation of the effect of polymorphic gene variants involved in clopidogrel metabolism on the therapeutic response in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the association of methylene tetrahydrofolate reductase (mthfr) gene polymorphism with this condition"
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	18.05.2021.
Naučna oblast doktorske disertacije	Humana biologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Prirodno-matematički fakultet	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Doktorantkinja Svetlana Perović 06.09.2021.godine, pristupila je odbrani polaznih istraživanja sprovedenih u okviru izrade doktorske disertacije pod nazivom “Ispitivanje uticaja polimorfniha varijanti gena uključenih u metabolizam klopidoigrela na terapijski odgovor kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (ACS) i povezanost polimorfizma gena za metilen tetrahidrofolat reduktazu (mthfr) sa ovim stanjem” pred komisijom u sastavu: • Snežana Pantović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore • Slavica Vujović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore • Andjelka Šćepanović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor). Komisija je imenovana na sjednici Vijeća Prirodno-matematičkog fakulteta 22.07.2021.godine.	

Kandidatkinja je navela motive odabira teme disertacije, dala pregled naučnih istraživanja u oblasti procjene zdravstvenog rizika pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, objasnila razloge za odabir navedene teme, kao i plan istraživanja koji je djelimično već sproveden. Kandidatkinja je navela postavljene probleme i izazove i navela način i plan uzorkovanja, način pripreme uzoraka metodama, koje se primjenjuju u laboratorijskom radu. Precizno su navedeni pravci i ciljevi istraživanja, hipoteze, kao i očekivani naučni doprinos. Nakon izlaganja kandidatkinje, članovi komisije su iznijeli svoje komentare, sugestije i postavili pitanja. Uzimajući u obzir kvalitet do sada sprovedenih istraživanja i odbrane, jednoglasno je donijeta odluka da je kandidatkinja uspješno odbranila polazna istraživanja.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, akutni koronarni sindrom (ACS) je jedan od najčešćih uzroka urgentnog prijema u bolnicu i iznenadne smrti. Jedan od najpropisivanijih lijekova za tretiranje ovog stanja je klopidogetrel. Međutim, terapijski odgovor na klopidogetrel je varijabilan među pacijentima. Smatra se da su singl nukleotidni polimorfizmi gena (SNPs) koji kodiraju enzime uključene u metabolizam lijeka, povezani sa neadekvatnim efektom klopidogetrela. Postoji mali broj radova koji su se bavili učestalošću i uticajem polimorfizma gena za citohrom p450 oksidaze (cyp2c19) i karboksilesterazu 1 (ces1), ključnih enzima u bioaktivaciji lijeka, kod pacijenata sa ACS u crnogorskoj populaciji. Stoga, smatramo opravdanim ispitati frekvenciju i uticaj polimorfničkih varijanti cyp2c19 i ces1 gena kod pacijenata sa ACS u Crnoj Gori, imajući u vidu da i pored uvođenja lijekova novije generacije, klopidogetrel ostaje jedan od najpropisivanijih lijekova. Takođe, važno je prepoznati potencijalno nove faktore rizika i biohemijske prediktore u cilju prevencije i predviđanja ishoda liječenja. Shodno navedenom a u skladu sa pretpostavkom da enzim metilen tetrahidrofolat reduktaza ima ulogu u razvoju trombofilije kod pacijenata sa ACS, ova disertacija će se baviti i istraživanjem polimorfizma u genu za mthfr i time dodatno dali doprinos ovoj temi.

Osim "farmakogenetičkih" polimorfizama, važno je razumjeti i druge faktore rizika i prediktore razvoja ACS, što u duhu multi - biomedicinskog pristupa, podrazumjeva istraživanje biohemijskih i antropometrijskih parametara u ciljnoj populaciji pacijenata.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi ove doktorske disertacije su:

Utvrđiti učestalost javljanja određenih varijanti gena za enzime uključene u metabolizam klopidogetrela kod pacijenata sa ACS;

Utvrđiti razlike u distribuciji genotipova i alela analiziranih SNPs u odnosu na pol isitanika;

Ispitati povezanost polimorfničkih varijanti ključnog gena (cyp2c19*2 i cyp2c19*17) sa neadekvatnim odgovorom na terapiju klopidogetrelom;

Ispitati povezanost SNP varijante ces1 gena (1168-33A>C) sa neadekvatnim odgovorom na terapiju klopidogetrelom;

Ispitati učestalost javljanja SNP-a u mthfr genu (C677T) kod ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu;

Procijeniti primjenljivost ispitivanih varijanti pomenutih gena kao genetičkih markera za procjenu odgovora na aplikovanu terapiju, kao i njihovu primjenljivost kao genetičkih faktora za procjenu rizika od komplikacija ili pogoršanja stanja;

Ispitati ulogu biohemijskih parametara kao indikatora i potencijalnih prediktora razvoja ACS;

Ispitati ulogu antropometrijskih parametara kao potencijalnih prediktora razvoja i komplikacija ACS.

Prilikom izrade ove doktorske disertacije poći će se od sledećih hipoteza:

U grupi ispitanika sa ACS koji su na terapiji klopidogetrelom, očekuje se određena frekvencija javljanja prethodno spomenutih polimorfizama u skladu sa sličnim evropskim studijama;

Očekuje se povezanost između neefikasnog odgovora na terapiju klopidogetrelom i prisustva SNPs cyp2c19*2 i cyp2c19*17;

Očekuje se postojanje povezanosti polimorfizama u genu za ces1 sa izmijenjenim odgovorom na klopidogetrel.

Očekujemo statistički značajne razlike u učestalosti polimorfizama ispitivanih gena unutar polova ispitivane grupe;

Očekuje se veća frekvencija c677t varijante mthfr gena kod pacijenata sa ACS u odnosu na zdravu (kontrolnu) populaciju;

Očekuje se postojanje statistički značajne povezanosti između određenih antropometrijskih karakteristika (prije svega onih kojima se definiše gojaznost i regionalna raspodjela masnog tkiva) sa razvojem i komplikacijama ACS;

Očekuje se postojanje statističke značajnosti biohemijskih parametara kao indikatora i potencijalnih prediktora razvoja ACS.

B3. Metode i plan istraživanja

Svi ispitanici prije uključivanja u istraživanje daju pisanu saglasnost- pristanak, a takođe će im biti dat kratak opis istraživanja, u kome je objašnjena svrha studije i šta se od pacijenta očekuje- Informacija za pacijente.

-Nakon odabira adekvatnih kandidata koji će biti uključeni u studiju, a selektovanih iz grupe pacijenata sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (ACS) koji su stariji od 18 godina i na terapiji lijekom klopidogetrelom, vršiće se uzorkovanje venske krvi u epruvetama sa 3,6% Na citratom. Za izolaciju genomske DNK iz periferne krvi koristiće se komercijalni kit (QIA ampDNA Blood Mini Kit, Qiagen, Hilden, Germany). Izolovana DNK, rastvorena u odgovarajućem puferu u količini od 200 µl, čuvaće se na -20 °C do analize. U cilju analize prinosa i kvaliteta ekstrahovane genomske DNK primijeniće se metoda elektroforeze u agaroznom gelu koncentracije 1%. Vizualizacija će biti vršena korišćenjem interkalirajućeg DNK agensa etidijum-bromida (ili syber green) i osvijetljavanjem gela UV svjetlošću posredstvom transiluminatora. Genotipizacija odabranih alela biće obavljena real-time PCR metodom korišćenjem TaqMan Genotyping Master Mix prema odgovarajućim TaqMan DME genotyping assays ili primjenom RFLP-PCR metode.

-Za amplifikaciju ciljne sekvence u mthfr genu koristiće se lančana reakcija polimerizacije (engl. polymerase chain reaction, PCR), metodom alel-specifičnog PCR (AS-PCR), komercijalnim testom, Attomol Quicktype. Test je zasnovan na AS-PCR, sa odgovarajućim integrisanim hibridizacijskim probama, pri čemu se razdvajanje amplifikovanih produkata odvija direktno nakon PCR reakcije, na agaroznom gelu, bez dodatnih koraka inkubacije. Kao pozitivne PCR kontrole koristiće se heterozigotni uzorci za ispitivane polimorfizama. Umnoženi uzorci DNK ciljanih sekvenci provjeravaće se elektroforezom na 3% agaroznom gelu obojenom syber green, uz vizuelizaciju pod ultraljubičastim svjetlom.

-Antropometrijsko mjerenje ispitanika obuhvatiće sljedeće: visinu (izraženu u cm), težinu (izraženu u kg), obim struka (izražen u cm), BMI (dobijen iz vrijednosti visine i težine, te debljinu potkožnog masnog tkiva (izraženu u mm). Visina će biti mjerena pomoću antropometra, tako što će pacijent stajati ispravljenih leđa, leđima naslonjen na antropometar, a pogledom u horizontalnoj ravni tako da su mu distalni dio uha i gornji dio očne orbite u ravni, pri čemu se metalni mjerač na vršnom dijelu antropometra ručno spušta na glavu ispitanika, i u momentu

kontakta očita se vrijednost izražena u cm. Debljina potkožnog masnog tkiva biće mjerena kaliperom GMP skinfold po John Bullu sa rasponom mjerenja od 0-40 mm (dva kruga po 20 mm).

-Za statističku analizu podataka koristiće se programski softver IBM SPSS 21. Prikupljeni podaci biće predstavljeni korišćenjem opisne statistike, kontinualne varijable u obliku srednjih vrijednosti i standardnih devijacija, a varijable kategorijskog tipa kroz procentualnu zastupljenost. Za statističko testiranje normalnosti raspodjele koristiće se Kolmogorov-Smirnov test. U slučaju potvrđivanja normalnosti, nezavisni T test biće upotrijebljen za poređenje studijskih grupa, u suprotnom koristiće se Mann Whitney-ev U test.

Kao mjerilo povezanosti genetičkog svojstva i ishoda (moguća povezanost ispitivanih polimorfizama sa neadekvatnim/neželjenim odgovorom na klopidogetrel), određivaće se odnos vjerovatnoće (engl. Odds Ratio, OR) sa 95% intervalom povjerenja (engl. Confidence Interval, CI). Za ispitivanje uticaja svakog pojedinačnog polimorfizma na izmijenjenu reakciju na terapiju klopidogetrelom kod ACS, koristiće se univarijantni regresijski model, a multivarijantnim modelom za istovremeno prisustvo više polimorfizama. Rezultati logističke regresije biće predstavljeni pomoću OR sa 95% intervalom povjerenja. Interakcija između genotipova i ostalih prediktorskih varijabli biće ispitana pomoću logističke regresije ili analize kovarijanse. Definisana statistička značajnost je $p < 0,05$, a rezultati biće predstavljeni tabelarno i grafički.

-PLAN ISTRAŽIVANJA:

-Dio istraživanja, koji se odnosi na selekciju pacijenata i uzorkovanje venske krvi, te prikupljanje drugih podataka koji se odnose na biohemijske vrijednosti i podatke o životnom stilu samog pacijenta, obaviće se na Klinici za bolesti srca, Kliničkog Centra Crne Gore i Internom odjeljenju Opšte Bolnice Nikšić. Jedan dio eksperimentalnog dijela doktorske teze radiće se u laboratorijama za molekularnu biologiju i genetiku PMF-a UCG, dok će se ostatak eksperimentalnog dijela istraživanja sprovesti u Centru za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju, Univerziteta u Sarajevu.

-Istraživanje će obuhvatiti oko 150-200 pacijenata sa dijagnozom ACS koji su opservirani u Kliničkom Centru Crne Gore i Opštoj Bolnici u Nikšiću, koji će činiti grupu ispitanika. Biće formirana (prema polu i starosti odgovarajuća) kontrolna grupa sa jedinkama zdrave populacije u cilju dobijanja statističke značajnosti za ispitivanje koje se odnosi na učestalost javljanja i uticaj polimorfizama gena, kao i zbog biohemijskih i antropometrijskih parametara.

-Korak I: U prvoj fazi istraživanja doktorand će u saradnji sa mentorom i ljekarima kardiolozima i internistima u Kliničkim Centru Crne Gore, gdje će se obaviti uzorkovanje i selekcija pacijenata učestvovati u selekciji pacijenata sa ACS koji bi bili pogodni kandidati za uključivanje u studiju.

-Korak II: Punkcija venske krvi od izabranih pacijenata i pohrana uzoraka do dalje obrade.

-Korak III: Izolacija genomske DNK iz limfocita periferne krvi uzorkovane od pacijenata, prema protokolu QIAamp DNA Mini Kit-QIAGEN.

-Korak IV: Provjera kvaliteta i prinosa ekstrahovane genomske DNK, analizom na agaroznom gelu (1%), primjenom gel elektroforeze.

Korak V: Analiza polimorfizma c677t u mthfr genu pomoću alel specifičnog PCR metoda.

-Korak VI: Genotipizacija odabranih alela primjenom real-time PCR metode korišćenjem TaqMan Genotyping Master Mixa.

-Korak VII: Statistička obrada dobijenih eksperimentalnih podataka korišćenjem specijalnih softvera i programa i dobijanje konačnih rezultata.

-Korak VIII: Publikovanje dobijenih rezultata istraživanja, u formi naučnog rada, u nekom od referentnih časopisa iz oblasti biomedicinskih nauka.

B4. Naučni doprinos

Konkretna primjena postulata personalizovane medicine i farmakogenetike, gdje se pacijentima pristupa multilateralno, sa biomedicinskog aspekta na osnovu genetike, biomarkera fenotipa i psihosocijalnih karakteristika.

-Doprinos farmakogenomici kroz „mapiranje“ učestalosti javljanja polimorfničkih varijanti navđenih gena povezanih sa neželjenim i neefikasnim reakcijama na terapiju.

-Doprinos u otkrivanju učestalosti javljanja polimorfizma gena mthfr, kao prediktora za nastanak i razvoj ACS po prvi put u crnogorskoj populaciji;

-Analizom fenotipskih karakteristika izraženih preko antropometrijskih parametara, kao i obradom biohemijskog statusa omogućuje se razumijevanje faktora rizika i prediktora, što je važno za razumijevanje toka bolesti.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

S obzirom na činjenicu da je kandidatkinja stipendista Ministarstva prosvjete nauke kulture i sporta od 2020 godine (stipendija za doktorske studije), gdje je jasnim finansijskim planom obuhvaćena svaka faza istraživanja tokom trajanja doktorskih studija, Komisija smatra da se prezentovanim planom rada kandidatkinja uklapa u finansijski plan stipendije te da će na taj način u potpunosti obezbijediti organizacione i sve druge uslove za izradu ove doktorske disertacije.

Mišljenje i prijedlog komisije

Komisija je za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje, nakon detaljnog razmatranja prijavljene teme i javne prezentacije polaznih istraživanja, kao i datih odgovora na postavljena pitanja, došla do zaključka da su polazna istraživanja kandidatkinje MSc Svetlane Perović originalno naučno istraživanje koje predstavlja važan doprinos u oblasti personalizovane medicine kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Metode i ciljevi istraživanja detaljno su i precizno definisani i smatraju se primjenljivim za dato istraživanje. Predložena tema je i multidisciplinarna, što doprinosi njenom kvalitetu i značaju.

Uzimajući u obzir sve prethodno navedeno, komisija je saglasna da je tema istraživanja izuzetno aktuelna kao i da odgovara nivou i ozbiljnosti istraživanja za doktorsku disertaciju. Stoga, komisija predlaže Vijeću Prirodno-matematičkog fakulteta da podrži prijavu doktorske disertacije MSc Svetlane Perović

Prijedlog izmjene naslova

-

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

-

Planirana odbrana doktorske disertacije

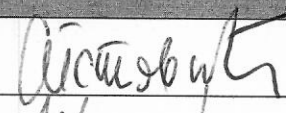
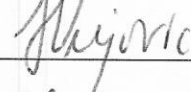
2023 godina (ljetnji semestar)

Izdvojeno mišljenje

-

Napomena

-prof dr Snežana Pantović sugerisala je kandidatkinji da zbog stručne terminologije iz oblasti medicine, a potrebe da rad bude prijemčiv i jasan za razumijevanje svakome ko je zainteresovan za ovu problematiku, tokom pisanja rada u završnoj fazi, medicinske termine ili skraćenice kojima se označavaju geni, enzimi i sl., dodatno pojasni u zagradama u tekstu ili fusnoti, kako bi iste mogla dalje nesmetano upotrebljavati u tekstu.

ZAKLJUČAK		
Predložena tema posvoma sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Temu je originalna naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljenu cilj i dokazati hipotezu.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
• Snežana Pantović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore		
• Slavica Vujović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore		
• Andjelka Šćepanović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor).		
U Podgorici, 20.10.2021.	MP	DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Dr. Snežana Pantović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta univerziteta Crne Gore	Da li ste razmišljali da uključite i ekonomski aspekt u ovom istraživanju, u smislu opravdanosti i efikasnosti korišćenja terapije bez pristupa personalizovane medicine? Odgovor: Svakako, na osnovu dostupnih podataka, jasno je da se ogroman novac odliva na bespotrebnu, tj. neefikasnu upotrebu ne samo ove, već i bilo koje druge terapije. Naravno da bih taj aspekt spomenula u radu, ali smatram da je to posebna, velika tema koja zaista zaslužuje opsežnu obradu kroz neki naučni rad. I to bi bio ogroman i svrsishodan doprinos putu ka personalizovanoj medicini.
	Da li ćete izolaciju DNK vršiti u laboratoriji PMF-a ili će i taj dio biti odradjen na Institutu za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju u Sarajevu? Odgovor: Izolacija DNK će se obavljati u laboratoriji Studijskog programa Biologija na PMF-u, jer nam je dostupna i potrebna oprema a obezbijedjeni su i reagensi; uzorci će se čuvati na -20 stepeni Celzijusa do odlaska u Sarajevo, a tamo će se realizovati drugi dio obrade.
Dr. Slavica Vujović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore	Koliko dugo pacijent treba da bude na terapiji klopidogetrom da bi bio uvršten u istraživanje? Preporučena terapija za sve pacijente koji bi bili obradjeni u ovom radu je oko šest mjeseci, osim ako se u međuvremenu ne jave neka neželjena dejstva pa se terapija mora isključiti. Prilično će biti naporno iskontrolisati da li svi oni tokom svih šest mjeseci, ili duže, koriste prepisani lijek, ali u dogovoru sa ordinirajućim ljekarom i medicinskim osobljem, kontaktiraćemo pacijente, jer je i to dio njihove obrade, i na osnovu njihove izjave biti u saznanju da li su konstantno na ciljnoj terapiji.
	Koji je to broj pacijenata koji će biti Vaš uzorak? Odgovor: U momentu kada smo pravili plan istraživanja, smatrali smo da, na osnovu literature koja je pregledana, taj broj treba da se kreće između 150 i 200. Svakako da ćemo se truditi da svaki pacijent koji ispunjava uslove za inkluziju, bude uključen.
Dr. Andjelka Šćepanović, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore	S obzirom na to da je Vaš rad zasnovan na farmakogenetici, što nažalost kod nas nije dio kliničkog rada sa pacijentima, da li ste kroz razgovor sa ljekarima

	našli na razumijevanje, tj. koliko su i sami zainteresovani za ovu vrstu rezultata? Odgovor: Na moje veliko zadovoljstvo, ljekari sa kojima saradjujem su izuzetno prihvatili i moj boravak u ambulantama i moj rada sa pacijentima. Takodje, veoma su zainteresovani za ovu vrstu rezultata, jer su svjesni njihovog značaja i za pacijente i za društvo uopšte i na kraju krajeva njima su satisfakcija za bolju i efikasniju kontrolu bolesti i liječenje pacijenata. Medjutim, tokom planiranja ovog istraživanja, obavila sam razgovor sa prličnim brojem lekara ne samo iz kardiovaskularne, već i iz drugih oblasti i specijalizacija. Nažalost, moram da primijetim da nisu svi informisani, a ni zainteresovani za ovu vrstu naučnih istraživanja, jer ne smatraju tj. ne razumiju njihov značaj. Ponavljam, ljekari na Kardiologiji KCCG izuzetno su raspoloženi da daju doprinos ovom radu i imaju puno razumijevanje i saznanje o značaju teme, na čemu sam im posebno zahvalna, jer se nadam da će ovaj rad na kraju biti rezultat ne samo mog, već timskog rada stručnih ljudi iz različitih oblasti biologije i medicine.
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

