



## IZVJEŠTAJ

*o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije*

### I PODACI O KOMISIJI

Organ koji je imenovao komisiju: Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senat Univerziteta u Banjoj Luci

Datum imenovanja komisije: 28.04.2022 godine

Broj odluke: 18/3.303/2022

Sastav komisije:

- |  |                  |                                      |
|--|------------------|--------------------------------------|
| 1. Prof.dr. Miroslav Petković                  | Redovni profesor | Medicinska i klinička mikrobiologija |
| Prezime i ime                                  | Zvanje           | Naučno polje i uža naučna oblast     |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci |                  | Predsjednik                          |
| Ustanova u kojoj je zaposlen-a                 |                  | Funkcija u komisiji                  |
| 2. Prof.dr Nijaz Tihic                         | Redovni profesor | Mikrobiologija sa imunologijom       |
| Prezime i ime                                  | Zvanje           | Naučno polje i uža naučna oblast     |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli       |                  | Član                                 |
| Ustanova u kojoj je zaposlen-a                 |                  | Funkcija u komisiji                  |
| 3. Dr.sci Nina Rodić-Vukmir                    | Docent           | Epidemiologija                       |
| Prezime i ime                                  | Zvanje           | Naučno polje i uža naučna oblast     |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci |                  | Član                                 |
| Ustanova u kojoj je zaposlen-a                 |                  | Funkcija u komisiji                  |
| 4. Prof.dr Janja Bojanić                       | Redovni profesor | Epidemiologija                       |
| Prezime i ime                                  | Zvanje           | Naučno polje i uža naučna oblast     |
| Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci |                  | Rezervni član                        |
| Ustanova u kojoj je zaposlen-a                 |                  | Funkcija u komisiji                  |

## II PODACI O KANDIDATU

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Almedina (Zajko)Hadžihasanović- Moro
2. Datum rođenja: 28.01.1975 Mjesto i država rođenja: Sarajevo, BiH

### II.1 Osnovne studije

Godina upisa:  Godina završetka:  Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Medicina

Zvanje: Doktor medicine

### II.2 Master ili magistarske studije

Godina upisa:  Godina završetka:  Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Biomedicina

Zvanje: Magistar medicinskih nauka

Naučna oblast: Biomedicina

Naslov završnog rada: Genotipske karakteristike cirkulirajućih virusa influence u Federaciji BiH

### II.3 Doktorske studije

Godina upisa:

Fakultet/i: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Studijski program: Biomedicinske nauke

Broj ECTS do sada ostvarenih:  Prosječna ocjena tokom studija:

## II.4 Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija <sup>1</sup>
1.	Hukić M., Numanović F., Šiširak M., <b>Moro A.</b> , Dervović E., Jakovac S., Salimović- Bešić I. Surveillance of wildlife zoonotic disease in the Balkans Region. Med Glas Ljek Komore Zeničko-doboj kantona 2010;7(2):96-105.	
<p><i>Kratak opis sadržine:</i> Zemlje Balkanskog poluostrva postale su region sa čestim izbijanjima bolesti u nastajanju i ponovnom pojavljivanju tokom posljednje decenije 20. i prve decenije 21. vijeka. Većina epidemija bile su zoonoza divljih životinja i bolesti koje se prenose vektorima, kao što su bruceloza, leptospiroza, listerioza, tularemija, Q-groznica, lajmska bolest, antraks, bjesnilo, virusne hemoragijske groznice, pješčana mušica, krpeljni encefalitis i leishmania. Epidemiološki faktori određeni ekologijom uzročnika često su najkorisniji dijagnostički tragovi. Prepoznavanje evoluirajućih problema bolesti u nastajanju i ponovnom pojavljivanju naglašava potrebu za razvojem boljih laboratorijskih dijagnostičkih metoda za nadzor i praćenje bolesti, te za kontinuiranim istraživanjem faktora koji doprinose prijenosu organizama.</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>      DA              <u>NE</u>              DJELIMIČNO</p>		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
2.	M Hukic, A Hajdarpasic, J Ravlija, Z Ler, R Baljic, A Dedeic Ljubovic, <b>A Moro</b> , I Salimović-Besic, A Sausy, CP Muller, JM Hübschen. Mumps outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina with large cohorts of susceptibles and genetically diverse strains of genotype G, Bosnia and Herzegovina, December 2010 to September 2012, Eurosurveillance, vol.19,21.August 2014	
<p><i>Kratak opis sadržine:</i> Izbijanje zaušnjaka prijavljeno iz Federacije Bosne i Hercegovine uključivalo je 7.895 slučajeva u periodu od decembra 2010. do septembra 2012. Ovo je bila najveća epidemija u zemlji od uvođenja vakcine protiv malih boginja, zaušnjaka i rubeole 1980. godine. Od 15 do 19 godina. Oko 39% (3.050/7.895) slučajeva prijavljenih kao nevakcinisano; status vakcinacije od 31% (2,426/7,895) je bio nepoznat. Studija seroprevalencije među 150 asimptomatskih kontakata sa zaušnjacima pokazala je da je oko jedna trećina (45/150) podložna zaušnjacima. Među 105 klinički sumnjivih pacijenata sa zaušnjacima hospitaliziranih u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu, orhitis (60% svih muškaraca: 51/85) i meningitis (9%: 9/105) su najčešće komplikacije. Među 57 sekvenci izbijanja dobijenih za mali hidrofobni gen, identificirano je osam različitih varijanti genotipa G virusa. Epidemija je zahvatila uglavnom starosne grupe koje čine osobe koje nisu vakcinisane tokom ili nakon rata u BiH, kao i kantone sa politikom imunizacije jednom dozom do 2001. godine.</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>      DA              <u>NE</u>              DJELIMIČNO</p>		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
3.	M Hukic , J Ravlija, A Dedeic Ljubovic , <b>A Moro</b> , S Arapcic , C P Muller, J M Hübschen. Ongoing large mumps outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, Bosnia and Herzegovina, December 2010 to July 2011, Euro Surveill. 2011;16(35):pii=19959.	

<sup>1</sup> Kategorija se odnosi na one časopise i naučne skupove koji su kategorisani u skladu sa Pravilnikom o objavljivanju naučnih publikacija („Službeni glasnik РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Službeni glasnik РС“, бр. 102/14).

<p><i>Kratak opis sadržine:</i> Od decembra 2010. do kraja jula 2011. godine, u Federaciji Bosne i Hercegovine, Bosna i Hercegovina, zabilježen je 5.261 slučaj zaušnjaka, što je dovelo do incidencije od 225,8 na 100.000. Od petnaest do 19 godina starosti (43%) su najviše pogođeni, a 62% slučajeva bili su muškarci. IgM antitela specifična za zauške pronađena su u oko 70% ispitanih seruma, komplikacije su prijavljene kod 41% od 81 hospitalizovanog pacijenta. Epidemija je zahvatila uglavnom one koji nisu vakcinisani ili ne znaju za svoj vakcinalni status i vjerovatno je posljedica neuspjeha vakcinacije tokom rata i poslijeratnog perioda (1992-1998).</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>      DA                      <u>NE</u>                      <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
4.	Nermina Bajramovic, Refet Gojak, Selma Hasimbegovic-Ibrahimovic, Guillaume Thierry, Amer Iglica, Kenana Aganovic, Irma Sladic, Ira Tancica, and <b>Almedina Moro</b> . H1N1 Critically Ill Patients During the Pandemic and Post-pandemic Period in Clinic for infectious diseases, Sarajevo, <a href="#">Mater Sociomed. 2012; 24(Suppl 1): 20–31.</a>	
<p><i>Kratak opis sadržine:</i> U radu je opisana pandemija H1N1 (2009) kao i postpandemijski period kod pacijenata smještenih u intenzivnoj njezi Infektivne klinike Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>      DA                      NE                      <u>DJELIMIČNO</u></p>		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
5.	A Moro, S Musa, I Huric, B Paralija, A Selimovic. Analysis of the severity of influenza epidemics: severe acute respiratory infection (SARS) sentinel surveillance data in the Federation of Bosnia and Herzegovina during seasons, Medical Journal (2020) Vol. 26, No 1,2	
<p><i>Kratak opis sadržine:</i> U Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH, jedan od dva entiteta koja čine državu Bosnu i Hercegovinu), sentinel nadzor nad teškim akutnim respiratornim infekcijama (SARI) je uspostavljen u sezoni 2014/15 godina. Cilj: analizirati kliničke, epidemiološke i virusološke karakteristike laboratorijski potvrđenih slučajeva gripe kod SARI slučajeva, na sentinel mjestu za SARI u Kliničkom centru Univerziteta u Sarajevu (KCUS), tokom sezona 2016/17, 2017/18 i 2018/19. Materijal i metode: klinike uključene u nadzor su Klinika za plućne bolesti, Infektivna klinika, Klinika za anesteziju i reanimaciju i Pedijatrijska klinika. Od pacijenata koji odgovaraju definiciji SARI slučaja uzet je bris nazofarinksa u virusnoj transportnoj podlozi, BD Universal Viral Transport (UVT) System, i proveden RT-PCR u stvarnom vremenu radi otkrivanja virusa influence.</p>		
<p><i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>      DA                      NE                      <u>DJELIMIČNO</u></p>		

**Da li kandidat ispunjava uslove?**                      DA                      NE

### III PODACI O MENTORU/KOMENTORA

Biografija mentora/komentora (do 1000 karaktera):

**MENTOR:** Prof. dr Teufik Goletić, redovni univerzitetski profesor, virusolog, šef Laboratorije za molekularno-genetička i forenzička ispitivanja, Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu, rođen 19.7.1968 godine u Živinicama. Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu završio 1999 godine, a zvanje doktora veterinarskih nauka stekao 2009 godine. Od 2016. je odgovorni nastavnik i predavač za predmet "Zoonoze i emergentna infektivna oboljenja", Interdisciplinarni master studij "Jedinstveno zdravlje" na Veterinarskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu; 2015. - Odgovorni nastavnik i predavač za predmete "Molekularne tehnike u dijagnostici zaraznih i parazitarne bolesti" i "Bolesti ptica virusne etiologije" III ciklusa studija – doktorski studij "Veterinarska medicina i javno zdravstvo", Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu. Preko 20 godina iskustva u veterinarskoj medicini, uključujući predavanja na diplomskom, postdiplomskom i doktorskom nivou, naučni rad u oblasti zdravlja životinja i prevencije bolesti, epidemiologije i nadzora bolesti, autor preko 80 naučnih radova i 6 udžbenika, vođa tima i/ ili odgovorni istraživač 6 domaćih i 8 međunarodnih istraživačkih i stručnih projekata, učesnik u realizaciji 18 domaćih i međunarodnih istraživačkih, naučnih i drugih projekata, osmišljavanje i sprovođenje programa nadzora za različite bolesti životinja (npr. ptičja i svinjska gripa, zapadni Nil, bolest plavog jezika, Newcastle bolest, SIT (npr. klamidijske infekcije)), opsežno savjetovanje s veterinarskim vlastima i dionicima na nacionalnom nivou. Učešće, organizacija i moderiranje na više od 80 obuka, radionica, okruglih stolova, seminara, međunarodnih i nacionalnih simpozijuma i konferencija.

- Preko 16 godina iskustva u dijagnostici i upravljanju raznim bolestima životinja, posebno virusnim, sa posebnim naglaskom na dijagnostiku zasnovanu na PCR-u i molekularnu epidemiologiju, mjere biosigurnosti, upravljanje i tretman životinjskog otpada. Veliko iskustvo u upravljanju i vođenju laboratorija, implementaciji standarda ISO/IEC 17025 laboratorija.

**KOMENTOR:** Prof.dr Maja Travar, specijalista mikrobiolog, načelnica Zavoda za kliničku mikrobiologiju UKC Republike Srpske, vanredni profesor na predmetu Medicinska mikrobiologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci. Rođena je 1975g, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci diplomirala 2000 godine. Studentica generacije i dobitnica Zlatne plakete Univerziteta u Banjoj Luci. U zvanje Vanrednog profesora- uža oblast Medicinska mikrobiologija, Univerziteta u Banjoj Luci izabrana 2020 godine. Članica je Udruženja medicinskih mikrobiologa Republike Srpske, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID] i Društva doktora medicine Republike Srpske. Učesnica je brojnih radionica, okruglih stolova, seminara, međunarodnih i nacionalnih simpozijuma i konferencija. Autor je više radova iz oblasti mikrobiologije, bakteriologije i virusologije.

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	<b>Goletic T</b> , Konjhodzic R, Fejzic N, Goletic S, Eterovic T, Softic A, Kustura A, Salihefendic L, Ostojic M, Travar M, Mrdjen V, Tihic N, Jazic S, Musa S, Marjanovic D, Hukic M. Phylogenetic pattern of SARS-CoV-2 from COVID-19 patients from Bosnia and Herzegovina: lessons learned to optimize future molecular and epidemiological approaches. <i>Bosn J of Basic Med Sci</i> [Internet]. 2021Feb.12. Available from: <a href="https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/5381">https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/5381</a> (IF (2020): 3.36)
2.	Goletic S, Goletic T, Softic A, Zahirovic A, Rukavina D, Kavazovic A, Omeragic J, Umihanic S and Hukic M (2022) ena je 1975 godine, Medicinski fakultet završila The Evidence of SARS-CoV-2 Human-to-Pets Transmission in Household Settings in Bosnia and Herzegovina. <i>Front. Genet.</i> 13:839205. doi: 10.3389/fgene.2022.839205
3.	Smajlovic M, Seric S, Fejzic N, Omeragic J, Goletic T, Contribution of veterinary profession to the response to COVID-19 pandemic conveyed through experiences of the Veterinary Faculty Sarajevo, October 2021 IOP Conference Series Earth and Environmental Science 854(1):012088 DOI: 10.1088/1755-1315/854/1/012088
4.	T Goletić, A Gagić, E Rešidbegović, A Kustura, A Kavazović, V Savić, ... <u>Highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 in mute swans (Cygnus olor) in central Bosnia</u> <i>Avian diseases</i> 54 (s1), 496-501
5.	<u>Active avian influenza surveillance in backyard poultry population in federation of Bosnia and Herzegovina during 2008-2009</u> , T Goletic, A Gagic, E Residbegovic
6.	Ponjavić M, Karabegović A, Ferhatbegović E, Tahirović E, Uzunović S, Travar M, Pilav A, Mulić M, Karakaš S, Avdić N, Mulabdić Z, Pavić G, Bičo M, Vasilj I, Mamić D, Hukić M. Spatio-temporal data visualization for monitoring of control measures in the prevention of the spread of COVID-19 in Bosnia and Herzegovina. <i>Med Glas (Zenica)</i> . 2020 Aug 1;17(2):265-274.

Da li mentor ispunjava uslove?

DA

NE

#### IV OCJENA PODOBNOSTI TEME

##### IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

**Molekularna karakterizacija SARS-CoV-2 genetskih linija u Bosni i Hercegovini i *in silico* predikcija post-translacijskih modifikacija S proteina**

Naslov teze je podoban?

DA

NE

##### IV.2 Predmet istraživanja

U decembru 2019. godine u Kini je otkrivena do tada nepoznata respiratorna bolest (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) dala je novom virusu privremeni naziv 2019-nCoV i proglasila je vanrednu situaciju na globalnom nivou u vezi sa širenjem novog koronavirusa (2). Prvi slučajevi COVID-19 u Evropi potvrđeni su u Francuskoj 24. januara 2020. godine (3). U Bosni i Hercegovini, prvi slučajevi su otkriveni 5. marta 2020. godine u Republici Srpskoj i 9. marta u

Federaciji Bosne i Hercegovine (4). SARS-CoV-2 ulazi i replikuje se u epitelnim ćelijama gornjih respiratornih puteva (GRP) tako što se veže za angiotenzin-konvertujući enzim (ACE)-2 na površini ovih ćelija S-proteinom (5). S- protein se sastoji iz dvije podjedinice S1 i S2. S- protein se za ACE2 vezuje putem RBD (engl. receptor-binding domain, RBD), koji je uokviru S1 podjedinice, a druga, S2 podjedinica posreduje u fuziji virusnog omotača i ćelijske membrane. Da bi SARS-CoV-2 ušao u ćeliju, enzimi vezani za ćelijsku membranu, furin i TMPRSS2, odstranjuju S1 podjedinicu, što omogućava fuziju putem S2 podjedinice (6). Među najznačajnije posttranslacijske promjene SARS-CoV-2, koje su od ključnog značaja za sposobnost imunoevazije (imunološkog bijega) i prilagođavanje virusa selektivnom pritisku induciranom od strane domaćina, a time i na njegovo uspješnije i dugotrajnije održavanje u populaciji, spadaju glikozilacija i fosforilacija. Od 31. maja 2021. SZO je predložila oznake za globalne varijante SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost (VOC) i varijante od interesa (VOI). SZO definira "varijantu od interesa" kao onu za koju je utvrđeno da uzrokuje prijenos u zajednici, pronađena je u više slučajeva ili klastera COVID-19 ili je pronađena u više zemalja. Suprotno tome, "zabrinjavajuća varijanta" definira se kao ona koja je povezana ili je pokazala povećanu prenosivost, povećanu virulenciju, promjenu kliničke slike bolesti ili smanjenu učinkovitost kontrole i liječenja bolesti (WHO, 2020). Podaci o genomskom slijedu (sekvenci) važni su za identifikaciju, karakteriziranje i razumijevanje patogena (7, 8). Tako, sekvenciranje genoma predstavlja snažan alat za egzaktno, *in-silico*, određivanje molekularnih determinanti patogenosti, virulencije, te polimorfizma genoma patogena, uključujući posebno njihove mutacije. Prva kompletna sekvenca genoma SARS-CoV-2 bila je dostupna već 10. januara (GenBank ID:MN908947.3) (9). Od tada je u javne baze podataka kao što su GenBank i GISAID deponirano više od pet miliona sekvenci SARS-CoV-2 iz cijelog svijeta (<https://www.epicov.org/epi3/frontend#560303>, pristupila 01.11.2021). To je omogućilo opsežna genomska istraživanja koja su dovela do identifikacija većeg broja mutacija u genomu virusa koje mogu da utiču na infektivnost i virulenciju virusa (10,11) Praćenje ovih promjena, odnosno varijanti virusa posebno je značajno i vrijedno kada se one mogu povezati s promjenama u dinamici epidemija (12). S obzirom da se pojavljuju nove varijante SARS-CoV-2 te da će virus i dalje evoluirati, od ključnog je značaja vršiti kontinuiran genomski nadzor na nove varijante SARS CoV-2. Nalaz određenih mutacija unutar genetskih segmenata i distribucija varijanti SARS CoV-2 po geografskim regijama Bosne i Hercegovine ključno je za predviđanje daljnjih žarišta infekcije, kreiranje adekvatnih epidemioloških preventivnih mjera, ali također i za doprinos javnozdravstvenog sektora u BiH globalnim naporima za razvoj vakcina i dijagnostičkih testova. To se dominantno postiže sekvenciranjem i analizom kompletnih virusnih genoma, čime se omogućuje sveobuhvatan pregled svih genetskih varijanti odjednom.

**Predmet istraživanja je podoban?**

**DA**

**NE**

#### **IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature**

1. Grubaugh, N., Hodcroft, E., Fauver, J., Phelan, A., & Cevik, M. (2021). Public health actions to control new SARS-CoV-2 variants. *Cell*, 184(5), 1127-1132. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.044.
2. World Health Organization (2020) COVID-19 Strategy Update. 14 April 2020
3. Novel coronavirus: three cases reported in France. (2021). Retrieved 7 November 2021, from

<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/novel-coronavirus-three-cases-reported-france>

4. Arapović J. et al. (2020). The first two months of the COVID-19 pandemic in Bosnia and Herzegovina: Single-center experience. *Bosn J Basic Med Sci.* 20(3): str. 396-400.
5. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. (2020) SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine.* 2020; 26: str. 681-7.
6. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, van TVL, Pilgram O, Moulton H, et al. (2020). TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS-CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets. *Life Sci Alliance.* 3(9).
7. Loman N, Rowe W, Rambaut A. (2020). nCoV-2019 Novel Coronavirus Bioinformatics Protocol. *Artic Network.* Dostupno na: <https://artic.network/ncov-2019/ncov2019-bioinformatics-sop.html> (pristupljeno 7.11.2021.).
8. Salipante S.J., SenGupta D.J., Cummings L.A., Land T.A., Hoogstraal D.R., Cookson B.T. Application of Whole-Genome Sequencing for Bacterial Strain Typing in Molecular Epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53:1072–1079. doi: 10.1128/JCM.03385-14.
9. Song W. et al. (2018). Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog.* 14(8).
10. Daniloski et al. (2021). Identification of Required Host Factors for SARS-CoV-2 Infection in Human Cells. *Cell* 184: str 92-105.
11. Lucey M et al. (2020). Whole-genome sequencing to track severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission in nonsocominal outbreaks. *Clin Infect Dis* (71): str. 727-735.
12. Mossel EC, Wang J, Jeffers S, Edeen KE, Wang S, Cosgrove GP, et al. (2008). SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells. *Virology.* (372): str. 127-35.

Izbor literature je odgovarajući?

DA

NE

#### IV.4 Ciljevi istraživanja

- Molekularna i filogenetska karakterizacija sojeva SARS-CoV-2 detektovanih u BiH i utvrđivanje njihova genetskog diverziteta u različitim talasima epidemije,
- Detektovati dominantne varijante virusa koje su cirkulisale u tokom pojedinih epidemioloških talasa i odrediti njihovu zastupljenost, te utvrditi da li postoji razlika u zastupljenosti varijanti SARS-CoV-2 u različitim epidemijskim talasima,
- *In-silico* modeliranje posttranslacijskih promjena S-proteina dominantnih linija/varijanti SARS-CoV-2 koje su cirkulirale ili cirkuliraju u BiH humanoj populaciji i procjena njihova značaja u kontekstu bolje prilagodbe (sposobnost imunoevazije) cirkulirajućih sojeva SARS-CoV-2 te posljedično utjecaju ovih promjena na veću incidencu SARS-CoV-2 infekcija, pogotovo reinfekcija ovim virusom u BiH.

Ciljevi istraživanja su odgovarajući?

DA

NE

#### IV.5 Hipoteze istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Selektivni pritisak na SARS-CoV-2, uzrokovan s jedne strane urođenim i/ili stečenim imunitetom domaćina te, s druge strane, provođenjem protuepidemijskih mjera, rezultira mutacijama i konsekvantno generiranjem novih genetskih linija/varijanti koje se međusobno, manje ili više, razlikuju u svojem molekularnom (nukleotidnom) i/ili antigenskom profilu, odnosno:

- Epidemiju SARS-CoV-2 u BiH odlikuje cirkuliranje većeg broja različitih genetskih linija/varijanti virusa koje odlikuje različit potencijal transmisije i interakcije sa domaćinom;



- Svaki epidemijski talas karakteriziran je jednom dominantnom SARS-CoV-2 varijantom.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane? DA NE

#### IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

Sekvencioniranjem i konsekventno molekularnom karakterizacijom te *in silico* antigenskim profiliranjem S- proteina SARS-CoV-2 utvrdit će se broj i karakter genetskih linija/varijanti u BiH

Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos? DA NE

#### IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

- Sekvencioniranjem će se obraditi do 200 pozitivnih uzoraka na SARS CoV-2 iz prethodna četiri talasa epidemije u BiH (mart 2020. - januar 2022. godine), vodeći računa o njihovoj ravnomjernoj prostorno-vremenskoj zastupljenosti. Sekvencioniranje spomenutog broja uzoraka će biti izvršeno u periodu od marta 2022. godine do maja iste godine, a u skladu sa dinamikom osiguravanja potrebnog broja kvalificiranih uzoraka.
- Uzorci namijenjeni sekvencioniranju, vodeći računa o osnovnim kriterijima prihvatljivosti – neuobičajena ili pak Ct vrijednost manja ili jednaka 27, bit će prikupljeni kontinuirano od decembra 2021. do aprila 2022. godine, kroz saradnju sa laboratorijama ovlaštenim za PCR dijagnostiku SARS-CoV-2 koje pokrivaju odgovarajuće dijelove BiH (Zavod za mikrobiologiju i molekularnu dijagnostiku Sveučilišne kliničke bolnice Mostar, Zavod za kliničku mikrobiologiju UKC RS, Laboratorij za molekularno-genetička i forenzička ispitivanja VFUNSA te EUROFARM Sarajevo). Na taj način osigurt će se geografska reprezentativnost uzoraka.
- Nakon sekvenciranja, u periodu od april – avgust 2022.) uradiće se bioinformatička a potom i filogenetska analiza dobivenih sekvenci te *in silico* antigensko profiliranje.
- Na sekvencama S-proteina/S-gena izvršit će se analiza posttranslacijskih promjena i analizirati njihov značaj (maj – septembar 2022. godine).

Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući? DA NE

#### IV.8 Metod i uzorak istraživanja

- Uzorci koji će se koristiti su brisevi nazofarinksa/orofarinksa u virusnoj transportnoj podlozi,
- Iz uzoraka će se izolovati virusna RNA korištenjem dostupnih komercijalnih kitova za manuelnu i/ili automatsku ekstrakciju RNA, u skladu sa preporukama proizvođača,
- Prisustvo SARS-CoV-2 u uzorcima potvrdit će se rRT-PCR metodom (koristeći HKU protokol ili raspoložive komercijalne IVD kitove za detekciju najmanje dva ciljana gena SARS-CoV-2. Proizvod ekstrakcije će biti korišten za daljnju analizu – sekvencioniranje kompletnog virusnog genoma (WGS),
- WGS SARS-CoV-2 izvest će se korištenjem ARTIC protokola sekvenciranja amplicona (Loman et al., 2020) na NGS (en. Next Generation Sequencing) platformi MinION. Tzv. basecalling u toku same reakcije sekvencioniranja (u stvarnom vremenu) će biti izvršen

- korištenjem softvera Guppy,
- Paralelno sa basecallingom, softverskim alatom RAMPART vršit će se poravnanje (en. alignment) sekvenci dobijenih basecallingom sa referentnom sekvencom i vrši identifikaciju sekvencioniranih fragmenata, te izračunava pokrivenost (Q skor) svake od sekvenci,
- Za daljnju analizu koristiće se fajlovi nastali kao proizvod basecallinga (FASTQ) čiji je Q skorom  $\geq 7$ .

**Metod i uzorak su odgovarajući?**

**DA**

**NE**

#### IV.9 Mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad

Istraživanje će biti retrospektivno-prospektivno, uključujući period od marta 2020. godine do januara 2022. godine. Molekularna karakterizacija i *in silico* antigensko profiliranje SARS-CoV-2 će se provesti u Laboratoriju za molekularno-genetička i forenzička ispitivanja Veterinarskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu.

**Uslovi za eksperimentalni rad su odgovarajući?**

**DA**

**NE**

#### IV.10 Metode obrade podataka

- Bioinformatička analiza će se provesti prema bioinformatičkom protokolu koronavirusa nCoV-2019 (Loman et al., dostupno na <https://artic.network/ncov-2019/ncov2019-bioinformatics-sop.html>). Mapiranje sekvenci i poliranje će se vršiti prema referentnoj sekvenci izolata Wuhan-Hu-1 (GenBank: MN908947) korištenjem alata Minimap2 i Racon, respektivno,
- Za filogenetsku analizu BiH sekvenci, koristiće se sekvence genoma deponirane u GISAID SARS-CoV-2 genskoj bazi podataka. Poravnanje sekvenci i konstrukcija filogenetskog stabla izvest će se korištenjem softverskog paketa MEGA X,
- Računski modeli za sastavljanje proteina šiljaka preuzet će se iz arhive CHARMM-GUI-COVID-19 Knjižnica proteina, sva mjerenja i analize uradiće se pomoću PyMOL open source verzije 1.8.2.05.

**Predložene metode su odgovarajući?**

**DA**

**NE**

**V ZAKLJUČAK**

<b>Kandidat je podoban</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>
<b>Tema je podobna</b>	<b>DA</b>	<b>NE</b>

**Obrazloženje (do 500 karaktera):**

Na osnovu detaljne analize prijave teme doktorske disertacije, te biografije kandidata Almedine Hadžihasanović Moro, magistra medicinskih nauka, specijaliste medicinske mikrobiologije sa parazitologijom, donosi se zaključak da kandidat ispunjava, Zakonom o visokom obrazovanju i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci, neophodne uslove za izradu doktorske disertacije.

Kandidat je pokazao sposobnost da na jasan način definiše i obrazloži problematiku, ciljeve i hipoteze istraživanja, čime se stiče jasna slika da mr.sci.dr.med Almedina Hadžihasanović Moro vlada metodologijom naučno-istraživačkog rada. Predložena tema istraživanja do sada nije

obrađivana u Bosni i Hercegovini, a s obzirom na aktuelnu epidemiološku situaciju vezanu za SARS CoV-2 virus, smatramo da će navedeno istraživanje pomoći za predviđanje daljnjih žarišta infekcije, kreiranje adekvatnih epidemioloških preventivnih mjera, ali također i kao doprinos javnozdravstvenom sektoru u BiH globalnim naporima za razvoj vakcina i dijagnostičkih testova.

Mentor doktorske disertacije, Prof.dr Teufik Goletić, redovni profesor na Veterinarskom fakultetu Univerziteta u Sarajevu, također ispunjava uslove za mentorstvo.

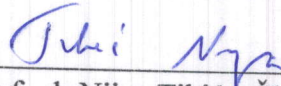
Komentor doktorske disertacije, Prof.dr Maja Travar, vanredni profesor na predmetu Medicinska mikrobiologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci, također ispunjava uslove za komentorstvo.

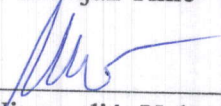
Komisija upućuje pozitivnu ocjenu Nastavno- naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci, uz prijedlog da se predložena tema prihvati, te odobri izrada doktorske disertacije kandidatu Almedini Hadžihanović Moro, pod temom: „Molekularna karakterizacija SARS-CoV-2 genetskih linija u Bosni i Hercegovini i *in silico* predikcija post-translacijskih modifikacija S proteina“.

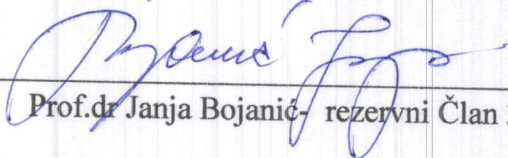
Datum: 15.5.2022.

---

Prof.dr Miroslav Petković Predsjednik komisije

  
Prof. dr Nijaz Tihic- Član 1

  
Doc.dr Nina rodic- Vukmir- Član 2

  
Prof.dr Janja Bojanic- rezervni Član 3

Катедра за микробиологију и имунологију

Медицински факултет

Универзитет у Бањој Луци

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	12. 10. 2022		
Орг. јед.	Број	Прилог	
18	11.		

**Предмет:** Мишљење о предлогу теме докторске дисертације *mr. sci.* Алмедине Хаџихасановић Моро

Руководиоцу докторских студија проф. др Милошу Стојиљковићу

Декану проф. др Ранку Шкрбићу

Поштовани,

одлуком бр. 02.04-3.851-40/22 од 28. априла 2022. Сената Универзитета у Бањој Луци дата је сагласност на именовање комисије за оцену подобности теме, кандидата и испуњености услова за менторство за израду докторске дисертације кандидата *mr. sci.* Алмедине Хаџихасановић Моро, под називом „Молекуларна карактеризација SARS-CoV-2 генетских линија у БиХ и *in silico* предикција посттранслацијских модификација S протеина“.

Иако је одлука донета још крајем априла, она ми никад није званично достављена нити сам потписао њен пријем.

Напомињем да званично мишљење Катедре о предлогу теме докторске дисертације никада није тражено!

У међувремену, званичну пријаву је преузела проф. др Маја Травар, која је предложена за коментора кандидату *mr. sci.* Алмедини Хаџихасановић Моро, и донела ми већ написани извештај на потпис!

Наравно, да као именовани председник Комисије нисам могао, нити желео да потпишем овај незваничан извештај непознатог аутора, о коме је комисија требало претходно да расправља и да се усагласи.

На лични захтев званична пријава ми је уручена у Служби за студије другог и трећег циклуса Медицинског факултета, тек почетком септембра од стране Славице Сердар Јањуш, опет без потписивања пријема званичног одобрења именовања у комисију од Савета Универзитета.

Без обзира на ове грубе процедуралне грешке, детаљно сам прегледао рад и износим следеће мишљење о предложеној теми докторске дисертације *mr. sci.* Алмедине Хаџихасановић Моро.

**1. Истраживање је ретроспективно**, а не како је наведено проспективно-ретроспективно (период од марта 2020. године до јануара 2022. године), те због тога резултати овог истраживања немају значај за предузимање мера које је кандидат навео у предлогу (предвиђање будућих исхода пандемије, развој успешних вакцина).

2. Наведени узорак је статистички потпуно нерепрезентативан из два разлога:

а) наведено је да ће бити испитано „до 200 позитивних узорака“???, а у БиХ је од почетка пандемије прегледано више стотина хиљада PCR узорака (само у Републици Српској у четири подручна центра урађено је преко 420.000 PCR тестова!);

б) нису заступљени узорци са подручја целокупне БиХ, односно сви клинички, односно дијагностички центри: Клинички центар Универзитета Сарајево, Универзитетски клинички центар Тузла, Свеучилишна клиничка болница Мостар и ниједан од завода за заштиту здравља.

3. Није јасно зашто у испитивање нису укључени позитивни узорци PCR тестова, који су чак и секвенцирани у матичној установи кандидата *mr. sci. Алмедина Хаџихасановић Моро*, а то је КЦУС Сарајево (дијагностички центар са највећим бројем PCR тестирања и централним географским смештајем и највећом бројем контакта са осталим подручјима БиХ и другим државама).

4. Узорке не прате релевантни клинички подаци о пацијентима чији су узорци узети: тежина клиничке слике, вакцинални статус, ризичне групе (необично важан податак о имунокомпромитованости, јер су код тих особа инфекције дуготрајне и најчешће се јављају мутирани сојеви који опстају и даље се шире...)

4. У истраживању није јасно одређен број узорака из сваког епидемијског таласа, односно када је која варијанта (мутант) вируса преовладавала у пандемији (делта, омикрон...).

5. У предлогу није наведено да ли је добијен званични пристанак, односно одобрење тестираних особа и установа, да се узорци пошаљу и испитују на Ветеринарски факултет у Сарајево, као и да ли је њихова лабораторија акредитована за испитивање хуманих узорака (питање за етички комитет).

6. Предложени ментор је из ветеринарске медицине (доктор ветеринарских наука) и није из уже научне области *клиничка микробиологија*, те би као ментор требало да се предложи микробиолог хумане медицине. Предложени ментор се до сада уско бавио перадарством!

Из горенаведеног, односно након уочених неколико искључујућих и критичних налаза у предлогу докторске дисертације мишљења сам да се овај предлог мора одбацити.

Проф. др Мирослав Петковић

Шеф Катедре за микробиологију и имунологију



Бања Лука,

3. октобар 2022.