



ИЗВЈЕШТАЈ

за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада¹

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ	
Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета	
Датум именовања комисије: 7. 9. 2026.	
Број одлуке: 18/3. 599/26	
Чланови комисије:	
1. Стошић Србољуб	Редовни професор
Презиме и име	Звање
Максифацијална хирургија	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране Београд	Предсједник комисије
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
2. Шупић Гордана	Редовни професор
Презиме и име	Звање
Молекуларна генетика	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране Београд	Члан комисије
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
3. Јовић Саша	Доцент
Презиме и име	Звање
Максифацијална хирургија	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране Београд	Члан комисије
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
4. Алексић Александра	Доцент
Презиме и име	Звање
Оториноларингологија	
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	Члан комисије
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

5.	Презиме и име	Звање
Научно поље и ужа научна/умјетничка област		
Установа у којој је запослен/а		Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Драган, Миле, Панцић					
Датум рођења: 18. 12. 1980.					
Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Босна и Херцеговина					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	1999	Година завршетка:	2009	Просјечна оцјена током студија:	8
Универзитет: Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Стоматологија					
Стечено звање: Доктор стоматологије					
2.2. Студије другог циклуса или мастер студије					
Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
Универзитет:					
Факултет/Академија:					
Студијски програм:					
Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:					
Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:					
Стечено звање:					
2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2020	Број ECTS бодова остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	8,36
Факултет/Академија: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци					

Студијски програм: Биомедицинске науке		
2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента²		
Навести појединачне радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.		
Р. б.	Основни подаци о научном раду	Цитатна база
1.	Pandzic D, Supic G, Misic D, Petkovic Curcin A, Jovic S, Brkic M, Kozomara Z, Djurdjevic K, Stosic S, Kozomara R. The Impact of Genetic Variations in Retinoid X Receptor Alpha on the Risk and Prognosis of HPV-Negative Oral Carcinoma. Eur J Oral Sci. 2025;e70015. https://doi.org/10.1111/eos.70015	Web of Science Core Collection
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		☒ ДА ☐ НЕ

3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА
1. Наслов дисертације : „Повезаност полиморфизама у RXRA гену са клиничким параметрима, прогнозом и ризиком обољевања од оралног планоцелуларног карцинома“ 2. Научно поље и ужа научна област: Медицинске и здравствене науке - Максилофацијална хирургија 3. Датум прихватања теме дисертације: Одлука Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци број 18/3.200/26 од 12. 3. 2026. 4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације: Одлука Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци број 18/3.276/26 од 15. 4. 2026. ; Одлука Сената Универзитета у Бањој Луци број 02/04-3.1163-33/26 од 30. 4. 2026. 5. Садржај дисертације: Докторска дисертација написана је на 75 страна 6. Докторска дисертација садржи 8 поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Хипотезе, 4. Методологија, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључци, 8. Литература. Садржи 2 слике и 5 табела. Литература садржи 66 литературних навода.
1. Наслов дисертације / умјетничког рада. 2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област. 3. Датум прихватања теме дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета. 4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације / умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета. 5. Садржај дисертације / умјетничког рада уз навођење броја страна. 6. Истаћи основне податке о дисертацији / умјетничком раду: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикана и број литературних навода.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ
Орални планоцелуларни карцином (OSCC) најчешћи је малигни тумор усне шупљине и чини више од 90% малигних тумора ове регије. Његов настанак је мултифакторски и повезан са пушењем, прекомјерним конзумирањем алкохола, лошом оралном хигијеном, хроничном локалном иритацијом, одређеним вирусним инфекцијама, укључујући инфекцију хуманим папилома

² У складу са чланом 34 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

вирусом (HPV) и генетском предиспозицијом [1-3]. Болест се често открива у узнапредовалом стадијуму, има изражен локално инфилтративни и метастатски потенцијал, високу стопу рецидива и неповољну прогнозу. И поред напретка хирургије, радиотерапије, хемиотерапије и имунотерапије, преживљавање болесника није задовољавајуће, што указује на потребу за проналажењем поузданијих молекуларних маркера ризика, тока и исхода болести.

Орална канцерогенеза је сложен, вишестепен процес у коме се прогресивно акумулирају генетске и епигенетске промјене које нарушавају регулацију и контролу ћелијског циклуса, диференцијацију, апоптозу и поправку оштећење ДНК. Поред соматских новостечених промјена и мутација у кључним туморсупресорским генима, као што су гени који кодирају p53, p21 и p16 туморсупресорске протеине, последњих година се истражује и значај насљедних варијанти гена који регулишу различите сигналне путеве који утичу на малигну трансформацију. Полиморфизми појединачних нуклеотида (SNP) могу утицати на експресију гена, везивање транскрипционих фактора и других регулаторних протеина транскрипције или структуру и функцију протеина, те тиме допринијети индивидуалним разликама у предиспозицији за обољевање и клиничком току малигне болести.

Посебно мјесто у процесима пролиферације и диференцијације ћелија епитела имају ретиноиди, биолошки активни деривати витамина А, који учествују у регулацији раста, диференцијације и апоптозе ћелија. Њихови ефекти се остварују посредством нуклеарних рецептора ретиноичне киселине (RAR) и ретиноидних X рецептора (RXR). RXR α , кодиран геном RXRA, гради хомодимере или хетеродимере са бројним нуклеарним рецепторима, укључујући RAR, VDR и PPAR, и тако регулише транскрипцију великог броја циљних гена. Поремећаји експресије и функције RXR α описани су у различитим малигним туморима и доведени у везу са пролиферацијом, инвазијом, метастазирањем, резистенцијом на терапију и преживљавањем болесника [10, 11, 14, 16].

Експериментална истраживања указују да активација RXR-сигнализације може утицати на регулаторе ћелијског циклуса и апоптозе, као и на FOX, Wnt и друге сигналне путеве значајне за биологију тумора. Природни и синтетички ретиноиди испитивани су као хемопревентивни и терапијски агенси код више малигних болести, укључујући потенцијално малигне оралне лезије и карциноме главе и врата. Иако су поједина рана испитивања показала повољне ефекте, резултати каснијих студија нису били уједначени, а примјену ограничавају недовољна селективност и нежељена дејства. Зато је боље разумијевање генетских варијација RXRA и њиховог могућег утицаја на функцију рецептора важно и са биолошког и са потенцијалног терапијског становишта.

Досадашња истраживања показала су да полиморфизми гена RXRA могу бити повезани са ризиком или прогнозом различитих карцинома, али су резултати опречни, а њихова улога у оралном планоцелуларном карциному није довољно испитана. Према доступним подацима, повезаност полиморфизма rs3118523 и rs7864987 са ризиком за настанак и прогнозом HPV-негативног OSCC раније није систематски анализирана. Ово је посебно важно јер укључивање само HPV-негативних тумора смањује хетерогеност узорка и омогућава прецизнију процјену генетских фактора у популацији у којој су пушење и алкохол доминантни фактори ризика.

Полазна хипотеза била је да се учесталост испитиваних RXRA варијанти разликује између обољелих и здравих испитаника, као и између подгрупа болесника формираних према клиничко-патолошким карактеристикама и исходу болести. Циљ истраживања био је да се утврди учесталост полиморфизма rs3118523 и rs7864987 у гену RXRA и испита њихова повезаност са ризиком за настанак HPV-негативног OSCC, клиничко-патолошким параметрима, укупним преживљавањем и преживљавањем без рецидива.

Научни допринос дисертације огледа се у добијању нових података о улози RXRA полиморфизма у предиспозицији и прогнози HPV-негативног OSCC у испитиваној популацији. Практични значај резултата је у процјени могућности да се ове варијанте, након потврде у већим и независним кохортама и функционалним студијама, укључе у панеле молекуларних маркера за стратификацију ризика и прогнозе. Истраживање има интердисциплинарни и транслацијски карактер јер повезује максилофацијалну хирургију, онкологију и молекуларну генетику и представља основу за даља истраживања персонализованог приступа обољелима од оралног карцинома..

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе³.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна о томе да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични односно умјетнички допринос дисертације.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Истраживање је реализовано у сарадњи са Клиником за максилофацијалну хирургију и Институтом за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду. Укључени су пацијенти оба пола, старости од 18 до 80 година, са клинички и радиографски утврђеним и патохистолошки потврђеним оралним планоцелуларним карциномом, који су оперисани и лијечени на Клиници за максилофацијалну хирургију ВМА. Подаци о пушењу и конзумирању алкохола прикупљени су прије хируршке интервенције у оквиру стандардне анамнезе.

Операбилност је процјењивана клиничким прегледом и компјутеризованом томографијом главе, врата, грудног коша и абдомена. Пацијенти су радикално оперисани, уз ексцизију примарног тумора и дисекцију врата у складу са клиничким и радиографским налазом. Тумори су класификовани према осмом издању TNM класификације (AJCC, 2018). Постоперативна радиотерапија, односно хеморадиотерапија са цисплатином, спроведена је према одлуци конзилијума и присутним прогностичким параметрима. Из студије су искључени пацијенти са претходно лијеченим малигнитетом, резидуалним или рецидивним OSCC језика и пода усне дупље, као и пацијенти који су прије операције примали радиотерапију и/или хемиотерапију.

Испитивање је обухватило 95 пацијената и 100 здравих испитаника одговарајуће старосне и полне дистрибуције, без оралног карцинома, другог малигног или системског обољења. Генетичке анализе спроведене су у Одјељењу за молекуларну генетику Института за медицинска истраживања ВМА. Геномска ДНК изолована је из претходно прикупљених и замрзнутих туморских узорака чуваних на -40 °C у реагенсу RNeasy Lysis Buffer, примјеном реагенса TRIzol, а из крви контролних испитаника комерцијалним китом DNA Extract All (Applied Biosystems, САД).

Полиморфизми rs3118523 и rs7864987 у гену RXRA одређени су методом алелске дискриминације на уређају 7500 Real-Time PCR System, уз употребу комерцијалних TaqMan SNP Genotyping Assay есеја (Applied Biosystems, САД).

Статистичка анализа спроведена је у програму SPSS 20.0. Категоријске варијабле анализиране су χ^2 тестом или Fisher-овим егзактним тестом када је очекивана учесталост била мања од пет. Повезаност полиморфизма са ризиком процјењивана је логистичком регресијом и приказана односом шанси (OR), уз прилагођавање за пол и старост. Укупно преживљавање и преживљавање без рецидива анализирани су Kaplan-Meier методом и log-rank тестом, а независни прогностички фактори Соx регресионом анализом. Величина узорка одређена је на основу претходних података и прорачуна снаге; за укључени број испитаника наведена је снага студије од 95,2%.

Примијењене клиничке, молекуларно-генетичке и статистичке методе су савремене, адекватне постављеним циљевима и омогућавају доношење релевантних закључака у оквиру ограничења студије. Истраживање је спроведено уз одобрења надлежних етичких одбора Војномедицинске академије у Београду и Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити сљедеће:
 - 2.1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
 - 2.2. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;

³ Хипотезе приказати само за научни докторат.

- 2.3. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
- 2.4. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је коришћена при обради резултата.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ/УМЈЕТНИЧКИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Утврђено је да је полиморфизам RXRA rs3118523 повезан са предиспозицијом за настанак HPV-негативног OSCC, при чему је G алел имао протективан ефекат. Полиморфизам rs7864987 није био повезан са ризиком за настанак болести, али је у Kaplan-Meier анализи био повезан са краћим укупним преживљавањем. Ова повезаност није потврђена као независна у мултиваријантној Cox регресионој анализи. Ниједан испитивани полиморфизам није био повезан са преживљавањем без рецидива. Биоинформатичке анализе указале су на могући регулаторни потенцијал испитиваних варијанти, који захтијева функционалну потврду.

Резултати су приказани јасно и систематично, правилно су статистички обрађени и логично тумачени у односу на налазе других аутора. Докторанд је у дискусији показао одговарајућу критичност и јасно навео ограничења истраживања.

Орални планоцелуларни карцином је хетерогено обољење са високом стопом рецидива и неповољним преживљавањем, а TNM класификација није довољна за потпуну процјену тока болести и избор оптималног лијечења. Због тога је неопходно проналажење нових молекуларних маркера, који би уз стандардне клиничке и патохистолошке маркере могли унапредити праћење и предвиђање прогнозе и стратификацију пацијената који су под повећаним ризиком за неповољни ток и нежељени исход болести.

Према доступним подацима, ово је прво истраживање повезаности наведених RXRA полиморфизама са ризиком и прогнозом HPV-негативног OSCC у испитиваној популацији. Теоријски допринос огледа се у бољем разумијевању улоге ретиноидне сигнализације и генетске варијабилности RXRA у оралној канцерогенези. Практични значај је у издвајању потенцијалних маркера за будућу стратификацију ризика и прогнозе, уз неопходну потврду у већим, независним кохортама и функционалним истраживањима.

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

1. Најзначајније чињенице које указују на научни допринос дисертације:

- Полиморфизам RXRA rs3118523 показао је статистички значајну повезаност са предиспозицијом за настанак HPV-негативног оралног планоцелуларног карцинома, при чему је G алел био повезан са смањеним ризиком за развој болести.

- Полиморфизам RXRA rs7864987 није био повезан са ризиком за настанак оралног планоцелуларног карцинома.

- Ниједан од испитиваних RXRA полиморфизама није показао статистички значајну повезаност са демографским, клиничким или патохистолошким карактеристикама испитаника.

- Полиморфизам RXRA rs7864987 био је повезан са краћим укупним преживљавањем у Kaplan-Meier анализи, али након мултиваријантне Cox регресионе анализе није остао независан прогностички фактор. Стадијум болести и појава рецидива били су независни предиктори укупног преживљавања.

- Ниједан од анализираних RXRA полиморфизама није био повезан са преживљавањем без рецидива, док је узнатредовали стадијум болести био независан предиктор краћег преживљавања без рецидива.

- Биоинформатичке анализе указују на регулаторни потенцијал испитиваних варијанти, али су за потврду њиховог биолошког значаја неопходна додатна функционална истраживања.

- Ово истраживање доприноси разумијевању генетске основе HPV-негативног оралног планоцелуларног карцинома и представља основу за будућа истраживања персонализованог приступа процјени ризика и прогнозе.

2. На основу укупне оцјене докторске дисертације, Комисија за оцјену урађене докторске дисертације предлаже да се дисертација прихвати и да се докторанду, др Драгану Панцићу, одобри јавна одбрана докторске дисертације.

1. Навести најзначајније чињенице које указују на научни/уметнички допринос дисертације.

2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:

- да се дисертација / умјетнички рад прихвати, а студенту одобри одбрана,
- да се дисертација / умјетнички рад враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
- да се дисертација / умјетнички рад одбија.

Мјесто и датум: Бањалука, 25.9.2026.

Проф. др Србољуб Стошић, с.р. редовни професор

Предсједник комисије

Проф. др Гордана Шупић, с.р. редовни професор

Члан

Доц. др Саша Јовић, с.р. доцент

Члан

Доц. др Александра Алексић, с.р. доцент

Члан

Име и презиме, титула и звање

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
2. Одлуку Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о прихватању извјештаја комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
3. Извјештај комисије за оцјену урађене докторске дисертације / докторског умјетничког рада и јавну одбрану – Образац 3;
4. Докторска дисертација у ПДФ формату;
5. Увјерење продекана за научноистраживачки рад и развој о провјери оригиналности докторске дисертације путем званичног софтвера за откривање плагијаризма;
6. Изјава о ауторству;
7. Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију / докторски умјетнички рад учини јавно доступним;
8. Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације / докторског умјетничког рада.