

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

"Повезаност инфекције хуманим папилома вирусом у преинванзивним и инвазивним туморима коже и ектоцервикса порекла сквамозних ћелија са експресијом транскрипционог фактора FOXP3"

Кандидат: др Боба Котлица

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду од 17.03.2026. године, под бројем: 7/XIV-3/1-БК именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације "Повезаност инфекције хуманим папилома вирусом у преинванзивним и инвазивним туморима коже и ектоцервикса порекла сквамозних ћелија са експресијом транскрипционог фактора FOXP3" кандидата др. Боба Котлица, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Саша Кадија	Редовни професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Ивана Ликић Лађевић	Редовни професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Ана Банко	Ванредни професор	Микробиологија	МФУБ
др Александар Крунић	Доцент	Дерматовенерологија	Northwestern University, Чикаго, САД
др Оливера Леваков	Доцент	Дерматовенерологија	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Катарина Стефановић	Ванредни професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Giuseppe Argenziano	Редовни професор	Дерматовенерологија	University of Campania Luigi Vanvitelli, Напуљ, Италија

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Боба Котлица, рођена 16.02.1999. године у Београду. Уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду 2017. године и дипломирала 2023. године са просечном оценом током студирања 9.80. Од 2024. године је запослена на Одељењу за Дерматовенерологију КБЦ Звездара. Специјалистичке студије из области дерматовенерологије је уписала у априлском року 2025. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Докторске студије на смеру „Гинекологија и гинеколошка онкологија“ уписала 2023. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, под менторством проф. др Катарине Стефановић. Члан је Удружења дерматовенеролога Србије, *International Dermoscopy Society*, *European Association of Dermato-oncology*, *European Society of Human Reproduction and Embryology* и Друштва генетичара Србије. Добитница је Светосавске награде за 2021. годину (Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Београд, Србија).

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. Jovičić Pavlović S, Simić Ogrizović S, Bukumirić Z, Erić M, Pavlović N, **Kotlica B**, Novaković I. Impact of the fetuin gene polymorphisms in coronary artery calcification and mortality of patients with chronic kidney disease and renal transplant. *Genetika*. 2022; 54(1):457-72. M23, IF 2021= 0,753.
2. **Kotlica B**, Ristanović M, Novaković I. Analiza polimorfizma RS34637584 u genu LRRK2 kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću. *MedPodml*. 2022; 73(3):33-7. M52, IF нема.
3. Todorovic D, Stojanovic M, Gopcevic K, Medic A, Stankovic S, **Kotlica B**, Labudovic Borovic M, Djuric D. Effects of four weeks lasting aerobic physical activity on cardiovascular biomarkers, oxidative stress and histomorphometric changes of heart and aorta in rats with experimentally induced hyperhomocysteinemia. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478(1):161-72. M22, IF 2023= 3,5.
4. Tulic L, Tulic I, Stojnic J, Bila J, Vukovic Z, **Kotlica B**. Different doses of recombinant FSH and determining parameters of oxidative stress. *J Med Biochem*. 2024; 43(2):219-25. M23, IF 2024= 1,5.
5. Jovandaric MZ, Jovanovic K, Raus M, Babic S, Igit T, **Kotlica B**, Milicevic S. The Significance of Plant Nutrition in the Creation of the Intestinal Microbiota-Prevention of Chronic Diseases: A Narrative Review. *Medicina*, 2024, 60(12):1969. M21, IF 2024= 2,4.
6. Ivanović K, Tulić I, Stojnić J, Micić J, Bila J, Ivanović S, Ivanović M, Babović I, **Kotlica B**, Tulić L. Unraveling infertility- most frequent causes and essential predictors of assisted reproductive technologies outcomes. *Srp Arh Celok Lek*, 2025, 153(9-10):465-70. M23, IF 2024= 0,2.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област: Дермато-онкологија и гинеколошка онкологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада ће бити анализа присуства инфекције хуманим папилома вирусом (ХПВ) у преинвазивним и инвазивним туморима коже и коже вулве и ектоцервикса, порекла сквамозних ћелија, као и испитивање експресије FOXP3 протеина у овим туморима. Одређиваће се и учесталост генотипова и алела за специфичне локусе гена *FOXP3* и повезаност са експресијом FOXP3 протеина.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитати присуство и одредити типизацију ХПВ инфекције у узорцима цервикалних брисева превинвазивних тумора ектоцервикса (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *L-SIL* и сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *H-SIL*) и инвазивних тумора ектоцервикса (сквамоцелуларни карцином), као и биоптатима преинвазивних тумора коже (актинична кератоза и *Morbus Bowen*) и инвазивних тумора коже (сквамоцелуларни карцином) и преинвазивних тумора коже вулве (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *VIN-1*, сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *VIN-2* и *VIN-3*) и инвазивних тумора коже вулве (сквамоцелуларни карцином).

2. Одредити експресију FOXP3 протеина у биоптатима превинвазивних тумора ектоцервикса (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *L-SIL* и сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *H-SIL*) и инвазивних тумора ектоцервикса (сквамоцелуларни карцином), као и биоптатима преинвазивних тумора коже (актинична кератоза и *Morbus Bowen*) и инвазивних тумора коже (сквамоцелуларни карцином) и преинвазивних тумора коже вулве (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *VIN-1*, сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *VIN-2* и *VIN-3*) и инвазивних тумора коже вулве (сквамоцелуларни карцином).

3. Одредити учесталост генотипова и алела за локусе *rs2280883* и *rs3761548* гена *FOXP3* у узорцима крви испитаница са превинвазивним туморима ектоцервикса (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *L-SIL* и сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *H-SIL*) и инвазивним туморима ектоцервикса (сквамоцелуларни карцином), као и преинвазивним туморима коже (актинична кератоза и *Morbus Bowen*) и инвазивним туморима коже (сквамоцелуларни карцином) и преинвазивним туморима коже вулве (сквамозна интраепителна лезија ниског степена тј. *VIN-1*, сквамозна интраепителна лезија високог степена тј. *VIN-2* и *VIN-3*) и инвазивним туморима коже вулве (сквамоцелуларни карцином) и њихову повезаност са експресијом FOXP3 протеина у наведеним преинвазивним и инвазивним туморским ткивима ектоцервикса, коже и коже вулве.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Инфекција различитим типовима ХПВ у преинвазивним и инвазивним туморима коже и ектоцервикса порекла сквамозних ћелија повезана је са повећаном експресијом FOXP3 протеина и полиморфизмима у оквиру *FOXP3* гена.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Ово истраживање је дизајнирано као кохортна проспективна мултицентрична студија. Истраживање ће се обавити у следећим установама: Клиника за гинекологију и акушерство Универзитетског Клиничког центра Србије (УКЦС), Клиника за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију УКЦС, Клиника за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију УКЦС, Институт за онкологију и радиологију Србије, Гинеколошко акушерска клиника "Народни фронт", Институт за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Унверзитета у Београду (МФУБ), Институт за патологију МФУБ и Институт за хуману генетику МФУБ.

Период истраживања је од јула 2025. до краја децембра 2026. године уз дозволу Етичког одбора УКЦС (одлука број 1128/23 од 3. јула 2025., допуна број 1500/48 од 29. септембра 2025.), Етичког одбора Института за онкологију и радиологију Србије (одлука број 01-1/25/2106 од 11. јула 2025.) и Етичког одбора Гинеколошко акушерске клинике "Народни фронт" (одлука број 2208/2025/021590 од 9. октобра 2025.). Прибављене су и сагласности: Клинике за гинекологију и акушерство УКЦС (број 2380 од 9. јуна 2025.), Клинике за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију УКЦС (број 600 од 4. јуна 2025.), Клинике за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију УКЦС (број 965 од 22. септембра 2025.), Института за онкологију и радиологију Србије (број 01-1/25/2017 од 4. јула 2025.), Гинеколошко акушерске клинике "Народни фронт" (број 29023-2025-011731 од 12. јуна 2025.), Института за микробиологију и имунологију МФУБ (број 130 од 5. јуна 2025.), Института за патологију МФУБ (број 02-582/25 од 2. јуна 2025.) и Института за хуману генетику МФУБ (broj 108 од 5. јуна 2025.).

У студију ће бити укључено 168 особа женског пола старијих од 18 година, редоследом појављивања на лечење у наведеним установама, које су оперисане због преинвазивних (*L-SIL* и *H-SIL*), и инвазивних тумора ектоцервикса (сквамoцелуларни карцином), преинвазивних (актинична кератоза и *Mb. Bowen*) и инвазивних тумора коже (сквамoцелуларни карцином), као и преинвазивних (*VIN-1*, *VIN-2*, и *VIN-3*) и инвазивних тумора коже вулве (сквамoцелуларни карцином). Критеријум за искључење из студије је непостојање хистопатолошки доказаног преинвазивног или инвазивног тумора порекла сквамoзних ћелија коже, коже вулве или ектоцервикса. Подаци ће се користити искључиво у научне сврхе у складу са одредбама Закона о заштити података о личности. Подаци о испитаницама и анализама ће бити анонимизирани. Студија је креирана тако да не носи ризик за учеснице студије. Све испитанице потписују информисани пристанак за учешће у студији. Прикупљаће се: 1) демографски подаци (старост, занимање, место становања, индекс телесне масе, пушење, конзумација алкохола), 2) анамнестички подаци (симптоми, временски период присуства тегоба, досадашња терапија и интервенције, менарха, уредност менструалног циклуса, порођаји, побачаји, навике о излагању сунцу, операције, повреде, алергије, хроничне болести, породична анамнеза за туморе коже и гинеколошке регије и хроничне болести), 3) подаци дерматолошког и дермоскопског прегледа (коса, кожа, генитална и орофарингеална слузокожа и нокатне плоче шака и стопала), 4) подаци гинеколошког прегледа (инспекција вулве, преглед под спекулумом, бимануелни и ултразвучни преглед и резултат *Papanicolaou* бриса) и 5) хистопатолошки налази.

Доказивање и типизација ХПВ у узорцима цервикалних брисева и биоптатима лезија коже тела и вулве ће се урадити у Вирусолошкој лабораторији Института за микробиологију и имунологију МФУБ. Након узимања, узорци брисева и биоптата ће бити стављани у стерилне епрувете са физиолошким раствором. Екстракција ДНК ће се урадити у аутоматизованом QiaCube Connect (Qiagen, Хилден, Немачка) систему и добијени екстракт ДНК ће бити чуван на -20 °C до даље обраде. Након изоловања ДНК приступиће се умножавању ХПВ ДНК применом комерцијалног теста Bosphore HPV

Screening Kit V1, IVD, (Anatolia Geneworks, Истанбул, Турска) методом полимеразне ланчане реакције у реалном времену (*RT-PCR*) на ABI QuantStudio5 RT PCR System (Life Technologies, САД), у коме примарну обраду података врши интегрисани софтвер. Поред тога, ХПВ ДНК ће бити умножена применом традиционалне PCR методе применом прајмера за *E1* и *L1* ген вируса, а добијени PCR продукти ће након тога бити анализирани електрофорезом на 2% агарозом гелу са ДНК стандардом у који ће се додати етидијум бромид као обележивач у циљу визуелизације ДНК. Методом директног секвенцирања по *Sanger-u* ће бити урађена ХПВ генотипизација. Процедура обухвата пречишћавање PCR продукта за *E1* и *L1* ген вируса применом комерцијалног теста *Mini Elute PCR purification* (QIAGEN, Хилден, Немачка) према упутству произвођача, затим реакцију цикличног секвенцирања оба ланца применом *ABI BigDye Terminator v.3.1* комплекта (*Applied Biosystem*, Фостер Сити, САД) употребом истих прајмера који су коришћени за PCR. Након пречишћавања изопропанолом и денатурације формамидом, продукти реакције ће се унети у аутоматски ДНК секвенатор (*ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer*, *Applied Biosystem*, Фостер Сити, САД). Секвенце ће се потом анализирати употребом софтверских пакета *Sequence Analysis 5.1* и *SeqScape 2.5* (*Applied Biosystem*, Фостер Сити, САД). Применом *BLAST* програма биће одређен ХПВ генотип сваког изолата поређењем са референтним секвенцама у *NCBI* бази података Националног центра за биотехнолошке информације САД. Нуклеотидна секвенца ће бити идентификована као одређени ХПВ тип ако има више од 95% сличности са познатим HPV генотипом.

Експресија FOXP3 протеина ће бити анализирана на Институту за патологију МФУБ применом имунохистохемијског бојења на пресецима ткива фиксираног у формалину и укалупљеног у парафирну. Имунохистохемијско бојење ће бити вршено применом анти-FOXP3 антитела (рекомбинанто мишје антитело, клон 236A/E7, *Abcam*, Кембриџ, Уједињено Краљевство, САД), у разблажењу 1:100 на собној температури у трајању од 60 минута. Детекција реакције ће бити вршена применом детекционог система *UltraVision Quanto Detection System HRP* (*Epredia*, САД) и 3,3'-диаминобензедина (ДАБ) као хромогена. Анализа имунохистохемијски бојених ткивних пресека ће бити вршена на светлосном микроскопу бројањем позитивних ћелија на 5 поља великог увећања (400x). Експресија FOXP3 ће бити изражена као просечан број FOXP3 позитивних ћелија по видном пољу.

За анализу полиморфизама гена *FOXP3* узорци пуне крви (10мл) са *EDTA* као антикоагулансом узимаће се периферном венепункцијом од свих испитаница и транспортовати до лабораторије Института за хуману генетику МФУБ где ће се анализирати. Изолација ДНК ће се вршити методом исољавања по *Miller-y*. Генотипизација полиморфних локуса *rs2280883* и *rs3761548* у гену *FOXP3* ће бити рађена методом *qPCR*, коришћењем комерцијалних *TaqMan SNP Genotyping* есеја (*Thermo Fisher Scientific*, САД). У овој методи поред специфичних прајмера за *qPCR* користе се и алел-специфичне олигонуклеотидне пробе обележене различитим флуорофорама. Емитовање одређене флуоресценце указује на постојање датог алела у узорку, и региструје се од стране софтвера. Анализе ће бити рађене на апарату *ABI 7500 RT PCR System* (*Life Technologies*, САД) у коме примарну обраду података врши интегрисани *7500 Software*.

За ниво значајности алфа од 0,05 и статистичку моћ теста 1-бета од 80% израчуната је потребна величина узорка од укупно 168 пацијенткиња. За дескрипцију података користиће се: мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (интервал варијације и стандардна девијација), релативни бројеви, табеларно и графичко приказивање узимајући у обзир тип података као и њихову расподелу. Нормалност расподеле ће се евалуирати математичким (*Shapiro-Willk test*) и графичким (хистограм и дијаграм кутије) методама. За поређење две независне групе примениће се следеће методе аналитичке статистике: Студентов т-тест за два независна

узорка или *Mann Whitney U* тест, у зависности од расподеле нумеричких података, као и хи квадрат тест или Фишеров тест тачне вероватноће за категоријалне податке. Од метода за поређење 3 и више независних узорака, примениће се: хи квадрат тест, једнофакторска анализа варијансе и *Kruskal Wallisov* тест. Логистичком регресионом анализом ће се проценити шанса за припадност једној од две поређене групе у зависности од испитиваних фактора. Све статистичке хипотезе биће тестиране на нивоу значајности од 0,05, што значи да ће се резултати сматрати статистички значајним уколико је *p*- вредност мања од 0,05. За анализу података користиће се софтверски пакет *IBM SPSS Statistics 31 (IBM Corporation, Армоник, Њујорк, САД)*.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Узимајући у обзир да је инфекција ХПВ повезана са настанком једног од најчешћих малигнитета код жена- цервикалног карцинома, али и сквамоцелуларног карцинома фотоекспонираних делова коже, очекује се доказивање присуства појединих типова ХПВ у узорцима цервикалних брисева жена оболелих од преинвазивних и инвазивних тумора ектоцервикса или биоптатима коже (фотоекспонирани делови) и у биоптатима вулве (фотонеекспонирани делови) са преинвазивним или инвазивним туморима порекла сквамозних ћелија. Експресија FOXP3 је описана код неких карцинома, али није детаљно анализирана код кератиноцитних тумора ектоцервикса, коже и вулве. У *in vitro* моделима доказано је да повећана експресија FOXP3 може да подстакне пролиферацију туморских ћелија цервикалног карцинома, те се очекује повећана експресија FOXP3 у испитиваном туморском ткиву. Анализа генских полиморфизама у секвенци гена *FOXP3* могла би издвојити факторе предиспозиције за појаву преинвазивних и инвазивних тумора коже и ектоцервикса.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

У планираној докторској дисертацији анализираће се присуство инфекције хуманим папилома вирусом у преинвазивним и инвазивним туморима коже, вулве и ектоцервикса, укључујући прецизну типизацију ХПВ секвенцирањем вирусне ДНК. Да би се испитали улога и значај Т регулаторних лимфоцита у настанку и прогресији ових тумора у захваћеном ткиву ће се анализирати експресија протеина FOXP3, који је индикатор индентитета овог типа лимфоцита. Анализа ће обухватити и генетичке детерминанте експресије FOXP3, како би се утврдили потенцијални предиспонирајући фактори за појаву тумора. Планирано истраживање има значај јер је интердисциплинарно и предвиђа испитивање повезаности вирусолошких, имунохистохемијских и генетичких налаза са клиничком сликом и патохистологијом тумора. Прикупљени подаци даће значајан допринос познавању етиологије и патогенезе кератиноцитних тумора коже и ектоцервикса, што ће потенцијално помоћи даљем развоју ефикаснијих путева превенције и терапије. Поред општег научног значаја, посебан део доприноса ове докторске дисертације односи се на идентификацију ХПВ типова као и *FOXP3* генотипова присутних у нашој средини. Уколико се утврди повезаност експресије FOXP3 и генског полиморфизма то би могло да пружи нови приступ лечењу ових тумора. Познавање специфичне молекуларне типологије може да омогући развој алгоритама за персонализовани приступ пацијентима, што има несумњиви научни и практични значај.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Strauss MJ, Shaw EW, et al. Crystalline virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949 Oct;72(1):46-50. doi: 10.3181/00379727-72-17328. PMID: 15403582.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):260-5. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19135222.
3. Neagu N, Dianzani C, Venuti A, Bonin S, Voidăzan S, Zalaudek I, Conforti C. The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan;37(1):40-6. doi: 10.1111/jdv.18548. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36000380.
4. Hasche D, Akgül B. Prevention and Treatment of HPV-Induced Skin Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 10;15(6):1709. doi: 10.3390/cancers15061709. PMID: 36980594; PMCID: PMC10046090.
5. Meyer T, Stockfleth E. Treatment and Prevention of HPV-Associated Skin Tumors by HPV Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2024 Dec 20;12(12):1439. doi: 10.3390/vaccines12121439. PMID: 39772099; PMCID: PMC11680430.
6. Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol*. 2019 May 8;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355. PMID: 31134154; PMCID: PMC6517478.
7. Tampa M, Mitran CI, Mitran MI, Nicolae I, Dumitru A, Matei C, Manolescu L, Popa GL, Caruntu C, Georgescu SR. The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Immunol Res*. 2020 Apr 6;2020:5701639. doi: 10.1155/2020/5701639. PMID: 32322596; PMCID: PMC7165336.
8. Organization WH. Cervical cancer. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
9. Organization WH. HPV information center. 2024. Available from: <https://hpcvcentre.net/>
10. Xu M, Cao C, Wu P, Huang X, Ma D. Advances in cervical cancer: current insights and future directions. *Cancer Commun (Lond)*. 2025 Feb;45(2):77-109. doi: 10.1002/cac2.12629. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39611440; PMCID: PMC11833674.
11. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Aug 10;131(17):2201-21. doi: 10.1042/CS20160786. PMID: 28798073.
12. Lindquist S, Frederiksen K, Petersen LK, Kjær SK. The risk of vaginal, vulvar and anal precancer and cancer according to high-risk HPV status in cervical cytology samples. *Int J Cancer*. 2024 Jul 1;155(1):61-70. doi: 10.1002/ijc.34896. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38418719.
13. Becerril S, Corchado-Cobos R, García-Sancha N, Revelles L, Revilla D, Ugalde T, Román-Curto C, Pérez-Losada J, Cañueto J. Viruses and Skin Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 May 20;22(10):5399. doi: 10.3390/ijms22105399. PMID: 34065594; PMCID: PMC8161099.
14. Johnson LH, Son HG, Ha DT, Strickley JD, Joh J, Demehri S. Compromised T Cell Immunity Links Increased Cutaneous Papillomavirus Activity to Squamous Cell Carcinoma Risk. *JID Innov*. 2022 Sep 29;3(2):100163. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100163. PMID: 36714811; PMCID: PMC9879970.
15. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MCW, Green AC, Fiocco M, Euvrard S, et al. Human papillomavirus and posttransplantation cutaneous squamous cell carcinoma: A multicenter, prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2018 May;18(5):1220-30. doi: 10.1111/ajt.14537. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29024374; PMCID: PMC5947129.
16. Jia H, Qi H, Gong Z, Yang S, Ren J, Liu Y, Li MY, Chen GG. The expression of FOXP3 and its role in human cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019 Jan;1871(1):170-8. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.004. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30630091.

17. Wang J, Gong R, Zhao C, Lei K, Sun X, Ren H. Human FOXP3 and tumour microenvironment. *Immunology*. 2023 Feb;168(2):248-55. doi: 10.1111/imm.13520. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35689826.
18. Oda JM, Hirata BK, Guembarovski RL, Watanabe MA. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J Genet*. 2013 Apr;92(1):163-71. doi: 10.1007/s12041-013-0213-7. PMID: 23640423.
19. Zhang Y, Zhang J, Liu H, He F, Chen A, Yang H, Pi B. Meta-analysis of FOXP3 gene rs3761548 and rs2232365 polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17224. doi: 10.1097/MD.00000000000017224. PMID: 31567981; PMCID: PMC6756718.
20. Hernández-Bello J, Preciado-Aguilar MS, Muñoz-Valle JF, Baños-Hernández CJ, García-Arellano S, Alvarado-Navarro A. Influence of *FOXP3* rs2280883 and rs3761548 Variants on IL-10 and TGF- β 1 Serum Levels and Plaque Psoriasis Risk in the Mexican Population. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 20;26(5):1789. doi: 10.3390/ijms26051789. PMID: 40076417; PMCID: PMC11898888.
21. Cheng Z, Guo Y, Ming L. Functional Foxp3 polymorphisms and the susceptibility to cancer: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(34):e11927. doi: 10.1097/MD.00000000000011927. PMID: 30142808; PMCID: PMC6113014.
22. Cezar-Dos-Santos F, Ferreira RS, Okuyama NCM, Trugilo KP, Sena MM, Pereira ÉR, et al. FOXP3 immunoregulatory gene variants are independent predictors of human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Aug;145(8):2013-25. doi: 10.1007/s00432-019-02951-x. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177386; PMCID: PMC11810407.
23. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
24. Nikolic N, Basica B, Strbac M, Terzic L, Patric A, Kovacevic G, Velicki R, Petrovic D, Mandic A, Petrovic V. Prevalence of Carcinogenic Genotypes of HPV-Infected Women in a Ten-Year Period (2014-2023) in Vojvodina, Serbia. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jun 1;60(6):922. doi: 10.3390/medicina60060922. PMID: 38929539; PMCID: PMC11205824.
25. Tan A, Bieber AK, Stein JA, Pomeranz MK. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Dec;81(6):1387-96. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.055. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31349045.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Повезаност инфекције Хуманим папилома вирусом у преинвазивним и инвазивним туморима коже и ектоцервикса порекла сквамозних ћелија са експресијом транскрипционог фактора FOXP3" кандидата др Боба Котлица значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на утврђивање учесталости типова ХПВ, сагледавање значаја нивоа експресије транскрипционог фактора FOXP3 и повезаности са генским полиморфизмима за ген *FOXP3* код жена са преинвазивним и инвазивним туморима коже и ектоцервикса порекла сквамозних ћелија.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Бобе Котлице, али и ментора¹, проф. др Катарине Стефановић и ментора² проф. др Giuseppe Argenziano-a, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да кандидату др Боби Котлици одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 14.05.2026. године

1. Проф. др Саша Кадија

2. Проф. др Ивана Ликић Лађевић

3. Проф. др Ана Банко

4. Доц. др Александар Крунић

5. Доц. др Оливера Леваков