

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.03.2026. године, број 7/XIV-3/3-ССЛ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„ Полиморфизми у генима ЛДЛР, АПОБ, ПЦСК9 код пацијената са фамилијарном хиперхолестеролемијом: значај за дијагнозу, клиничке карактеристике и прогнозу болести “

кандидата др Сандра Сингх Лукач, запосленог у Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Универзитетског клиничког центра Србије, у Београу,

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Катарина Лалић	Професор	Ендокринологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Александра Јотић	Професор	Ендокринологија	МФУБ
др Соња Павловић	Научни саветник	Генетика	ИМГТИ
др Александар Ђукић	Професор	Ендокринологија	МФ Крагујевац

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећ

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Сандре Сингх Лукач написана је на укупно 63 страни и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 29 табела и једна

слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и захвалницу аутора.

У **уводу** је дат свеобухватан приказ кардиоваскуларних болести као значајног јавно-здравственог проблема савременог друштва, са посебним освртом на улогу повишеног ЛДЛ-холестерола као кључног фактора ризика у настанку атеросклерозе и кардиоваскуларних догађаја. Јасно је приказана повезаност нивоа ЛДЛ-холестерола са ризиком од кардиоваскуларних обољења, као и значај његовог снижења у превенцији ових стања.

Посебна пажња у уводу посвећена је фамилијарној хиперхолестеролемији, као најзначајнијем моногенском поремећају метаболизма липида. Детаљно су приказани епидемиолошки аспекти, кардиоваскуларни ризик, као и патофизиолошки механизми болести, укључујући метаболизам холестерола и улогу кључних узрочних гена.

На адекватан и систематичан начин описани су дијагностички критеријуми и клиничка слика фамилијарне хиперхолестеролемије, са посебним освртом на диференцијалну дијагнозу, значај анамнестичких података, физикалног прегледа, лабораторијских параметара и генетичке анализе, укључујући примену *DLCN* (Dutch Lipid Clinic Network) скоринга система.

У завршном делу увода приказани су принципи лечења фамилијарне хиперхолестеролемије, укључујући актуелне терапијске смернице и доступне терапијске опције, чиме је заокружен теоријски оквир неопходан за разумевање предмета истраживања.

Циљ рада је јасно и прецизно дефинисан, и усмерен је на испитивање најчешћих генских мутација одговорних за настанак фамилијарне хиперхолестеролемије у популацији пацијената у Србији, као и на анализу њихове повезаности са клиничким карактеристикама болести, појавом и прогресијом кардиоваскуларних обољења током вишегодишњег праћења. Такође, циљ истраживања обухвата процену утицаја генетских мутација на ефекте примењене терапије, односно на постизање циљних вредности ЛДЛ-холестерола.

У складу са постављеним циљем, дефинисани су јасни и логично повезани задаци који обухватају анализу присуства најчешћих генских мутација код пацијената са клиничком

дијагнозом фамилијарне хиперхолестеролемије, испитивање њихове повезаности са клиничким карактеристикама болести, као и анализу односа између генетских варијанти и нивоа ЛДЛ-холестерола пре примене терапије. Посебан акценат стављен је на испитивање утицаја генетског статуса на терапијски одговор и постизање циљних вредности ЛДЛ-холестерола током трогодишњег праћења пацијената.

У поглављу **Материјал и методе** описан је дизајн студије, која је спроведена као опсервациона, ретроспективно-проспективна анализа пацијената са клиничком сумњом на фамилијарну хиперхолестеролемију. Јасно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање испитаника, као и структура испитиваног узорка.

Приказана је клиничка евалуација испитаника, која обухвата демографске и антропометријске податке, коморбидитете и физикалне знаке болести, уз примену *DLCN* скоринг система у дијагностичкој класификацији.

Описане су лабораторијске методе за одређивање липидног статуса и сродних параметара, као и генетичка анализа применом *NGS* (Next-Generation Sequencing) технологије, усмерена на кључне гене укључене у метаболизам ЛДЛ-холестерола.

Статистичка обрада података спроведена је применом одговарајућих метода, уз јасно дефинисане критеријуме статистичке значајности, док су у завршном делу наведени етички аспекти истраживања.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 151 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Полиморфизми у генима

ЛДЛР, АПОБ, ПЦСК9 код пацијената са фамилијарном хиперхолестеролемијом – значај за дијагнозу, клиничке карактеристике и прогнозу болести“, аутора Сандра Сингх Лукач, утврђено подударање текста износи 26%.

Овај степен подударности последица је пре свега присуства стандардних научних формулација, цитирања релевантне научне литературе, навођења библиографских података, као и употребе уобичајених методолошких описа и терминологије карактеристичне за област истраживања. Део подударности потиче и од опште прихваћених дефиниција из научне литературе, као и од употребе стандардних ознака лабораторијских параметара и јединица мере (нпр. ЛДЛ холестерол, триглицериди и други биохемијски параметри), чији се називи и дефиниције у научном дискурсу користе у устаљеној форми. Такође, одређени сегменти подударности односе се на тзв. општа места у научном тексту, као и на претходно публиковане резултате докторандових истраживања који су проистекли из његове докторске дисертације. Наведена подударност је техничке и формалне природе и у складу је са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У делу који се односи на основне карактеристике испитаника приказана је структура испитиване популације од 101 пацијента са клиничком сумњом на фамилијарну хиперхолестеролемију. Популацију чине углавном особе средњег и старијег животног доба, са благом доминацијом женског пола, без значајних разлика у већини посматраних параметара између полова. Антропометријски и биохемијски налази указују на присуство прекомерне ухрањености и очекивано повишене вредности укупног и ЛДЛ-холестерола. Учесталост коморбидитета и присуство физикалних знакова болести додатно карактеришу испитивану групу. Овако дефинисана популација може се сматрати клинички релевантном и адекватном за даљу анализу генетских и клиничких карактеристика фамилијарне хиперхолестеролемије.

У оквиру анализе генетске основе фамилијарне хиперхолестеролемије приказани су резултати генетичког тестирања на присуство најчешћих мутација у генима ЛДЛР, АПОБ, ПЦСК9 и ЛДЛРАП1. Патогене варијанте су детектоване код 43,6% испитаника, што указује на значајан удео генетски потврђених случајева у посматраној популацији.

Највећи број идентификованих мутација односи се на ген ЛДЛР, који доминира у структури генетских узрока болести, са високим процентом заступљености међу генетски позитивним пацијентима. Уочена је генетска хетерогеност, са више различитих варијанти, при чему су најчешће забележене варијанте с.858С>А р.(Ser286Arg) и с.81С>G р.(Cys27Trp). Добијени резултати су у складу са литературним подацима и потврђују доминантну улогу ЛДЛР гена у патогенези фамилијарне хиперхолестеролемије. Анализирана је повезаност појединачних компоненти *DLCN* скорa са присуством генетски потврђених мутација. Посебно је истакнут значај појединих клиничких параметара као потенцијалних предиктора генетски позитивног статуса. Добијени резултати показују статистички значајну повезаност између позитивне породичне анамнезе превремене коронарне болести и присуства патогених варијанти, што указује да ова компонента *DLCN* скорa има значајну предиктивну вредност. Ови налази су у складу са досадашњим истраживањима и потврђују значај клиничких параметара у идентификацији пацијената са генетски потврђеном фамилијарном хиперхолестеролемијом.

Даља анализа компоненти *DLCN* скорa показала је да постоји статистички значајна повезаност између повишених вредности ЛДЛ-холестерола код одраслих сродника и присуства патогених генетских варијанти, што указује на значај овог параметра као клиничког предиктора генетски потврђене болести. Са друге стране, повишене вредности ЛДЛ-холестерола код сродника млађих од 18 година нису показале значајну повезаност са генетским статусом испитаника, те у овој студији нису имале предиктивну вредност. Ови налази додатно наглашавају значај пажљиво узете породичне анамнезе у селекцији пацијената за генетско тестирање.

Анализа је показала да присуство ксантома или arcus cornealis код сродника првог степена има значајну повезаност са генетски позитивним статусом, што указује на њихов значај као фенотипских маркера наследне природе болести. Такође, постоји статистички значајна повезаност између личне анамнезе превремене коронарне болести и присуства патогених варијанти, при чему су пацијенти са раним кардиоваскуларним догађајима

чешће били генетски позитивни. Ови налази потврђују да поједине клиничке компоненте *DLCN* скорa имају значајну предиктивну вредност у идентификацији пацијената са генетски потврђеном фамилијарном хиперхолестеролемијом. Анализа је показала да присуство цереброваскуларне или периферне артеријске болести није у значајној повезаности са генетски позитивним статусом, што указује на ограничену предиктивну вредност ове компоненте *DLCN* скорa у изолованом посматрању. Такође, присуство тетивних ксантома и arcus cornealis није показало статистички значајну повезаност са присуством патогених варијанти, што се може објаснити савременим приступом ранијој дијагностици и лечењу болести. Ови налази указују да поједине клиничке манифестације имају ограничену улогу као самостални предиктори, те да њихов значај долази до изражаја у комбинацији са другим параметрима *DLCN* скорa. Додатно, присуство arcus cornealis код пацијената млађих од 45 година показало је статистички значајну повезаност са генетски позитивним статусом, при чему су сви пацијенти са овим налазом били носиоци патогених варијанти. Овај резултат указује на високу специфичност овог клиничког знака у млађој популацији и потврђује његов значај као поузданог показатеља генетски условљене фамилијарне хиперхолестеролемије. Логистичка регресиона анализа показала је да је повишен ЛДЛ-холестерол код одраслог сродника једини независни предиктор генетски потврђене фамилијарне хиперхолестеролемије. Остали испитивани клинички параметри нису показали статистички значајну предиктивну вредност, што указује да породични липидни статус има већи значај у идентификацији генетски позитивних пацијената у односу на појединачне клиничке манифестације. Ови налази наглашавају значај породичне анамнезе у селекцији пацијената за генетско тестирање.

Пацијенти са генетски потврђеном фамилијарном хиперхолестеролемијом имају значајно више вредности ЛДЛ-холестерола и укупног холестерола пре примене терапије у односу на генетски негативне испитанике, што указује на израженији атерогени липидни профил у овој групи. Супротно томе, вредности ХДЛ-холестерола, као и Lp(a) и ApoA-I, нису показале значајну повезаност са генетским статусом, док су вредности триглицерида биле више код генетски негативних пацијената, што указује на могућу различиту, најчешће метаболичку или полигенску основу дислипидемије у тој групи. Поред тога, значајно више вредности АпоБ код генетски позитивних пацијената додатно потврђују присуство повећаног броја атерогених липопротеинских честица и израженији атерогени потенцијал. Ови налази указују да генетски статус има значајан утицај на

липидни профил пре примене терапије и доприноси прецизнијој процени кардиоваскуларног ризика код пацијената са сумњом на фамилијарну хиперхолестеролемију. У даљој анализи у оквиру ЛДЛР-позитивних пацијената нису уочене статистички значајне разлике у клиничким и биохемијским параметрима између носилаца и неносилаца варијанте с.858С>А, иако су уочене благе фенотипске разлике које могу указивати на потенцијални утицај ове варијанте.

Анализа терапијског одговора показала је да генетски позитивни пацијенти постижу већи релативни пад ЛДЛ-холестерола, али да упркос томе имају више посттерапијске вредности, што указује на израженији резидуални ризик и већу терапијску захтевност ове групе. Такође је показано да генетски позитивни пацијенти значајно ређе достижу циљне вредности ЛДЛ-холестерола. Мултиваријантна анализа потврдила је да је генетски статус једини независни предиктор постизања терапијског циља, што наглашава његов кључни значај у процени терапијског одговора и планирању лечења. Ови налази указују на потребу за интензивнијим и персонализованим терапијским приступом код пацијената са генетски потврђеном фамилијарном хиперхолестеролемијом. Мултиваријантна анализа показала је да је пол једини независни предиктор присуства кардиоваскуларних догађаја у испитиваној популацији, док остали анализирани параметри, укључујући генетски статус, нису достигли статистичку значајност.

Иако је уочен тренд веће учесталости кардиоваскуларних догађаја код генетски позитивних пацијената, ова повезаност није била статистички значајна, што указује да генетски статус, изоловано посматран, није довољан предиктор појаве кардиоваскуларних компликација. Ови налази указују на сложену интеракцију клиничких и генетских фактора у настанку кардиоваскуларних догађаја.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

У овој студији спроведено је генетичко тестирање најчешћих моногених узрока фамилијарне хиперхолестеролемије анализом гена ЛДЛР, АПОБ, ПЦСК9 и ЛДЛРАП1 код испитаника са клиничком дијагнозом ФХ. Стопа детекције патогених варијанти од 43,6% у складу је са резултатима ранијих студија, у којима се дијагностичка успешност генетичког тестирања креће у распону од 30% до 60%. Слично налазима Кхере и сарадника, као и Бенна и сарадника, показано је да носиоци патогених варијанти имају

више вредности ЛДЛ-холестерола и већи кардиоваскуларни ризик, што потврђује значај генетске дијагностике у прецизној класификацији болести. Доминантна заступљеност варијанти у ЛДЛР гену у нашој студији у складу је са већином објављених истраживања, где овај ген представља најчешћи молекуларни узрок ФХ. Уочена алелна хетерогеност, као и расподела варијанти у функционално значајним доменима рецептора, подударају се са налазима савремених генетских студија које указују на критичну улогу ЛА и ЕГФ домена у функцији ЛДЛ рецептора. Висока учесталост варијанти с.858С>А и с.81С>G у нашем узорку указује на њихов потенцијални популационо специфичан значај. Слична појава описана је у другим студијама, где се понављајуће варијанте тумаче као последица „founder“ ефекта, што додатно наглашава значај популационе генетике у разумевању структуре ФХ. Учесталост варијанти у АПОБ гену у нашој студији, као и одсуство мутација у ПЦСК9 и ЛДЛРАП1 генима, у складу су са резултатима других европских истраживања, где су ови гени знатно ређи узрок болести. Ови налази потврђују да ЛДЛР остаје доминантни генетски узрок ФХ у европским популацијама. Резултати који се односе на породичну анализу потврђују типичан аутозомно доминантан образац наслеђивања, што је у складу са налазима бројних претходних студија. Истовремено, одсуство детекције мутације у делу породица са клиничком сликом ФХ указује на могућу полигенску основу болести или постојање недетектованих генетских варијанти, што је већ описано у литератури. Упоредна анализа ДЛЦН скорa показује да виши скор корелира са већом вероватноћом генетске потврде болести, што је у складу са резултатима ранијих студија. Ипак, присуство генетски потврђених случајева и у групама са нижим скором потврђује ограничену сензитивност клиничких критеријума, што је такође описано у другим популационим студијама.

Подаци о породичној анамнези, посебно присуство превремене коронарне болести и повишеног ЛДЛ-холестерола код сродника, показали су значајну повезаност са генетским статусом, што је у складу са налазима Уманс-Екенхаузена и Дамгарда. Ови резултати потврђују значај породичног скрининга у раном откривању болести. С друге стране, одсуство значајне повезаности повишеног ЛДЛ-холестерола у детињству са генетским статусом у нашој студији подудара се са налазима студија које указују на варијабилност фенотипа у раном узрасту. Присуство физичких знакова, као што су ксантоми и arcus cornealis, показало је различиту дијагностичку вредност, што је у складу са савременим истраживањима која указују на смањену учесталост ксантома услед раније терапије, док рани arcus cornealis остаје значајан фенотипски маркер. Резултати

липидног профила показују да генетски позитивни пацијенти имају више вредности ЛДЛ-холестерола и укупног холестерола, што је у складу са налазима великих регистара као што је SAFEHART. Са друге стране, више вредности триглицерида код генетски негативних пацијената указују на полигенску или метаболичку основу дислипидемије, што је такође потврђено у другим студијама. У складу са литературом, вредности HDL-холестерола и Лп(а) нису показале значајну повезаност са генетским статусом, док је аполипопротеин Б био значајно повишен код генетски позитивних пацијената, што одражава израженији атерогени потенцијал. У анализи терапијског одговора, наши резултати су у складу са студијама као што су GENRE-FH и SAFEHART, које показују да генетски позитивни пацијенти теже достижу циљне вредности ЛДЛ-холестерола. Слични резултати описани су и у клиничким испитивањима као што су RUTHERFORD и ODYSSEY, где је показано да додавање ПЦСК9 инхибитора значајно побољшава терапијски одговор. Такође, студија ORION-9 потврђује ефикасност инклизирана у дуготрајној контроли ЛДЛ-холестерола. На крају, анализа кардиоваскуларних догађаја показала је да је пол једини независни предиктор, што је у складу са налазима других студија које указују на значај традиционалних фактора ризика. Како истичу Сегуро и Берта и сарадници, генетски статус сам по себи није увек довољан предиктор ризика, што наглашава потребу за интегрисаним приступом процени кардиоваскуларног ризика.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Lukac SS, Gasic V, Komazec J, et al. Role of Next-Generation Sequencing in Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Serbia. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(10):1212. Published 2025 May 12. doi:10.3390/diagnostics15101212. M22 ИФ: 3.3

Lukac SS, Lalić K, Familial hypercholesterolemia in the genomic era: genetics, DLCN classification and diagnostic pitfalls. *Medicinski podmladak*. Vol. 80 Br. 6 (2029) doi: 10.5937/mp80-63517 M53 ИФ: -

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Сандре Сингх Лукач је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 16.09.2024. под бројем: 25/IX-11 и Етичким одбором здравствене установе Универзитетског Клиничког Центра Србије од дана 29.09.2025., под бројем 1500/19.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Полиморфизми у генима ЛДЛР, АПОБ, ПЦСК9 код пацијената са фамилијарном хиперхолестеролемијом: значај за дијагнозу, клиничке карактеристике и прогнозу болести“ др Сандре Сингх Лукач, као један од првих оваквих радова у нашој популацији, представља оригинални научни допринос. На основу добијених резултата, ауторка је показала да генетско тестирање има кључну улогу у потврди дијагнозе фамилијарне хиперхолестеролемије, при чему су патогене варијанте најчешће идентификоване у ЛДЛ гену, док су мутације у АПОБ гену ређе, а у генима ПЦСК 9 и ЛДЛРАП1 нису забележене у испитиваној популацији. Добијени налази потврђују значај каскадног тестирања, будући да су узрочне варијанте идентификоване и код сродника оболелих. Показано је да постоји повезаност између генетских варијанти и DLCN скорa, при чему веће вредности скорa прате већу вероватноћу генетске потврде болести, али и указују на ограничења клиничких критеријума без примене генетичке анализе. Посебно је истакнут значај појединих клиничких параметара, као што су повишен ЛДЛ-холестерол код одраслог сродника, позитивна породична анамнеза превремене коронарне болести, као и присуство физикалних знакова код сродника. Arcus cornealis код особа млађих од 45 година показао је високу дијагностичку специфичност, док тетивни ксантоми нису имали значајну предиктивну вредност у савременим условима лечења. Анализа је показала да повишен ЛДЛ-холестерол код одраслог сродника представља независни клинички предиктор моногенске форме болести, што наглашава значај породичног липидног статуса. Генетски позитивни пацијенти имали су значајно више вредности ЛДЛ-холестерола, укупног холестерола и аполипопротеина В пре примене терапије, што указује на израженији атерогени профил, док вредности ХДЛ-холестерола, Lp(a) и аполипопротеина А-I нису показале зависност од генетског статуса. Са друге стране, више вредности триглицерида код генетски негативних пацијената указују на могућу полигенску или метаболичку основу дислипидемије у тој групи. Уочене разлике између ЛДЛР-позитивних пацијената са и без варијанте с.858С>А биле су суптилне и без значајнијих клиничких импликација. Такође је показано да генетски позитивни пацијенти постижу већи релативни пад ЛДЛ-холестерола током терапије, али да ређе достижу циљне вредности, што их сврстава у групу са повишеним резидуалним кардиоваскуларним ризиком. Генетски статус се издвојио као кључни предиктор постизања терапијских циљева, што указује на потребу за индивидуализованим и

интензивнијим терапијским приступом. Мултиваријантна анализа показала је да је пол једини независни предиктор присуства кардиоваскуларних догађаја, док генетски статус и други анализирани параметри нису показали самосталан значајан утицај.

У целини, резултати ове дисертације имају значајне импликације за клиничку праксу, посебно у области дијагностике, процене ризика и лечења пацијената са фамилијарном хиперхолестеролемијом. Добијени налази снажно подржавају увођење генетског тестирања као стандардног дијагностичког алата, ради прецизније класификације болести, ране идентификације носилаца мутација и оптимизације терапијског приступа.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Сандре Сингх Лукач и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 22.04.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Александра Јотић

Н.саветник др Соња Павловић

Проф. др Александар Ђукић

Ментор:

Проф. др Катарина Лалић
