

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

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-МП именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Испитивање генетичке предиспозиције за настанак хроничних, имунски посредованих болести гломерула у дечјој популацији“**

кандидаткиње др Марине Перић, запослене у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду.

| Име и презиме ментора    | Звање    | Научна област   | Установа у којој је запослен |
|--------------------------|----------|-----------------|------------------------------|
| Др Владислав Вукомановић | Професор | Педијатрија     | МФУБ                         |
| Др Ивана Новаковић       | Професор | Хумана генетика | 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 Душан Париповић           | Професор        | Педијатрија     | МФУБ                         |
| Др Ана Марјановић            | Научни сарадник | Хумана генетика | УКЦС                         |
| Др Весна Стојановић          | Професор        | Педијатрија     | МФУНС                        |

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

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација др Марине Перић написана је на укупно 56 страна и подељена је на следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Пацијенти и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У дисертацији се налази укупно 10 табела и пет слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак радова који су публиковани из тезе.

У **Уводу** је дефинисано шта су болести гломерула и каква је њихова клиничка слика. Наведена је детаљна класификација болести гломерула према етиологији и према

морфологији. На адекватан начин је описан сваки подтип гломерулонефритиса, укључујући примарне (IgA нефропатија, мембранозни гломерулонефритис, болест са минималним променама и фокална сегментна гломерулосклероза, мембранопролиферативни гломерулонефритис) и секундарне (лупус нефритис и гломерулонефритис у склопу *Henoch-Schonlein*-ове пурпуре). За сваку од ових болести анализирана је генетичка основа према доступним литературним подацима. Како гломерулонефритиси могу водити у хроничну бубрежну болест, наведено је и који су гени повезани са настанком овог стања.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Они укључују испитивање учесталости генотипова и алела полиморфизама у структурним генима бубрега (*UMOD*, *SHROOM3*) и генима имунског система (*IL10*, *IL6*, *IL12B*, *IL23R*, *TNFA*) код деце оболеле од болести гломерула и у узорку из здраве популације Србије. Затим је анализирана повезаност генотипова и алела полиморфизама у наведеним генима са тежином, исходом и компликацијама болести гломерула код деце. Следећи циљ је било секвенцирање целог егзома код пацијената са примарним и секундарним болестима гломерула, са циљем детектовања генетичких узрока болести.

У поглављу **Пацијенти и методе** је наведено да се ради о студији пресека, која је спроведена на Одељењу за испитивање и лечење болести бубрега и мокраћних канала Педијатријске клинике Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије "Др Вукан Чупић". Детаљно су описани критеријуми за укључење у студију, као и критеријуми за искључење из студије. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду и Етичког одбора Института. Сви родитељи и/или пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију. Све молекуларно-генетичке анализе, које су коришћене у студији, детаљно су описане: изолација геномске дезоксирибонуклеинске киселине, анализа генских полиморфизама методом полимеразе ланчане реакције у реалном времену и секвенцирање нове генерације. Детаљно су објашњене примењене статистичке анализе.

У поглављу **Резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати. Најзначајнији резултати су приказани табеларно или графички.

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

**Закључци** приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **Литература** садржи списак од 256 референци.

## **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, утврђено је подударање текста које износи 13%. Овај степен подударности последица је претходно публикованих резултата истраживања, која су проистекла из дисертације, као и преклапања са текстом о методологији која је већ коришћена у истраживањима са другом индикацијом, што је у складу 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, ментори др Владислав Вукомановић, редовни професор, Универзитет у Београду - Медицински факултет и др Ивана Новаковић, редовни професор, Универзитет у Београду - Медицински факултет, закључили су да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Марине Перић и препоручили су да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Ово истраживање доноси два кључна резултата. Прво, анализом полиморфизама гена који су повезани са болестима гломерула код деце оно доприноси бољем разумевању патогенезе ових болести и потенцијално може утицати на развој нових терапија. Друго, секвенцирањем целог егзома ово истраживање идентификује генетичке узроке болести гломерула у групи наизглед стечених имунски посредованих болести што значајно утиче на избор терапије и прогнозу болести.

Уочено је да је заступљеност полиморфизама на локусима rs361525 и rs1800629 у гену *TNFA*, који кодира фактор некрозе тумора (TNF) алфа, била различита код деце са гломерулонефритисом у односу на здраве контроле. Алел А на локусу rs1800629 је био

чешће заступљен код пацијената, као и генотипови AA и GA, а према доступним подацима ови генотипови су повезани са већом продукцијом TNF алфа. Такође је доказано да су деца са гломерулонефритисом чешће имала хаплотип GG/AG у гену *TNF*, док су здрава деца чешће имала хаплотип GG/GG. Са друге стране, у истраживању нису уочене разлике између деце са гломерулонефритисом и здравих контрола у дистрибуцији полиморфизама у генима *UMOD* и *SHROOM3*, који кодирају структурне протеине бубрега, нити у другим испитиваним генима имунског система.

Сprovedено је секвенцирање целог егзома код десет пацијената са примарним гломерулонефритисом и код два пацијента је нађена варијанта која се може повезати са болешћу – Алпортовим синдромом и атипичним хемолитичко-уремичким синдромом. Такође, секвенцирање целог егзома је учињено код 21 пацијента са секундарним гломерулонефритисом, при чему је код два од 14 пацијената са системским еритематозним лупусом и гломерулонефритисом откривена хетерозиготна патогена варијанта (c.841\_849 + 19del) у гену *C2*, који ген подложности за настанак аутоимунских болести.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати докторске дисертације показали су да су алел А и генотип GA на локусу rs1800629 гена *TNFA* чешћи код деце са гломерулонефритисом, што је у складу са литературним подацима о повезаности овог полиморфизма са повећаном експресијом TNF и појачаним инфламаторним одговором. Ипак, за разлику од појединих студија које су овај полиморфизам повезале са прогресијом хроничне бубрежне болести и развојем терминалне бубрежне инсуфицијенције, у истраживању др Перић није утврђена његова повезаност са тежином, током и исходом болести. Уочене разлике могу бити последица етничких и популационих варијација, специфичности анализиране педијатријске популације, хетерогености гломерулонефритиса и релативно малог броја испитаника. Будућа истраживања у нашој популацији требало би спровести на већим, мултицентричним и клинички хомогенијим кохортама, уз дугорочно праћење пацијената.

Резултати секвенцирања целог егзома показали су да генетичко тестирање код деце са гломерулонефритисом може открити наследна обољења која клинички подражавају

примарни имунски посредовани гломерулонефритис. Ово је у складу са литературним подацима о честом непрепознавању Алпортовог синдрома и атипичног хемолитичко-уремијског синдрома. Детектоване варијанте у генима CD46, C2 и C1QA су указале на могући значај поремећаја система комплемента у настанку гломеруларних и системских аутоимунских обољења. Иако су поједини налази у складу са раније описаним генетичким асоцијацијама, њихово тумачење је ограничено малим бројем испитаника, непотпуном пенетрантношћу и присуством варијанти нејасног клиничког значаја. Будућа истраживања у нашој популацији требало би да обухвате мултицентричне кохорте, породично тестирање и функционалну анализу откривених варијанти, као и дугорочно праћење пацијената ради процене њиховог утицаја на клинички ток.

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

1. **Peric M**, Anicin A, Brankovic M, Stajic N, Putnik J, Paripovic A, Jankovic M, Bozovic I, Perovic V, Novakovic I, Vukomanovic V, Milosevic E. Genetic Susceptibility to Glomerulonephritis in Children: Analysis of Structural Kidney Genes and Immune System Genes. J Clin Med 2025;14(14):5119. doi: 10.3390/jcm14145119. **M21. ИФ: 3.3.**
2. **Peric M**, Brankovic M, Stajic N, Putnik J, Paripovic A, Jankovic M, Nikolic D, Milanovic F, Novakovic I, Vukomanovic V. Whole-exome sequencing in pediatric patients with glomerulonephritis. Front Genet 2025;16:1611340. doi: 10.3389/fgene.2025.1611340. **M22. ИФ: 3.0.**
3. **Peric M**. Genetic basis of primary glomerulonephritides. Medicinski podmladak 2027;78(4). doi: 10.5937/mp78-53498. **M53.**

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Марине Перић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 29.07.2020. године под бројем: 1322/VII-48 и Етичког одбора Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије ”Др Вукан Чупић” од дана 24.09.2025. године, под бројем 8/115.

### Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација др Марине Перић, као први овакав рад у нашој популацији, представља оригинални научни допринос у разумевању генетичке предиспозиције за настанак хроничних имунски посредованих болести гломерула. Поред тога, она идентификује генетичке болести бубрега међу пацијентима који се лече као имунски посредована обољења.

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 прегледа написане докторске дисертације и увида у објављене научне радове (један категорије М21 са ИФ=3.3, други категорије М22 са ИФ=3.0 и трећи категорије М53), Комисија закључује да су постављени циљеви истраживања у потпуности испуњени. Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да усвоји позитивну оцену и одобри јавну одбрану докторске дисертације **Марине М. Перић** под насловом „Испитавање генетичке предиспозиције за настанак хроничних, имунски посредованих болести гломерула у дечјој популацији”.

У Београду, 27.07.2026. године

Чланови Комисије:

Проф. др Душан Париповић

---

Проф. др Весна Стојановић

---

Др сц. Ана Марјановић, НС

---

Ментори:

Проф. др Владислав Вукомановић

---

Проф. др Ивана Новаковић

---