НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 14.09.2026. године, број 7/XIX-3/3-ИЂ, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Анализа генетичких фактора ризика и показатељи тока и исхода стечене аутоимуне мијастеније гравис“

кандидата др Иване Ђорђевић, медицинског директора у компанији Thermo Fisher Scientific. Ментор је проф. др Ивана Баста, а коментор проф. др Душанка Савић-Павићевић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Доц. др Стојан Перић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду,
2. Доц. др Соња Рајић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду,
3. Доц. др Јован Пешовић, доцент Биолошког факултета Универзитета у Београду.

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Иване Ђорђевић написана је на укупно 69 страна основног текста и подељена је на следећа поглавља: Увод, Циљеви рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У дисертацији се налази укупно 13 табела и 14 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата и податке о Комисији.

Увод започиње приказом историјата, епидемиолошких карактеристика и основних патофизиолошких механизама стечене аутоимуне мијастеније гравис (САМГ), најчешће аутоимуне болести нервно-мишићне спојнице. Посебна пажња посвећена је анатомији и физиологији нервно-мишићне спојнице, као и имунолошким механизмима који доводе до настанка болести. Детаљно су приказане различите подгрупе САМГ дефинисане присуством аутоантитела према никотинском ацетилхолинском рецептору (nAChR), мишићно-специфичној тирозин кинази (MuSK) и протеину LRP4, са освртом на њихове клиничке и патогенетске специфичности. Даље су приказана актуелна сазнања о улози тимуса, генетичких и епигенетичких фактора, као и фактора спољашње средине на развој болести. Посебно поглавље посвећено је клиничкој слици, дијагностичким процедурама, савременим терапијским могућностима и процени терапијског одговора код болесника са САМГ. На крају увода приказана су досадашња сазнања о факторима који утичу на ток болести, нарочито на генерализацију иницијално окуларне форме, као и преглед

истраживања која указују на потенцијалну улогу гена *CTLA4* у патогенези и клиничкој хетерогености САМГ. Ген *CTLA4* је претежно експримиран у активираним Т-лимфоцитима и регулаторним Т-лимфоцитима, а у мијастенији гравис његова смањена регулаторна функција може допринети губитку периферне имунолошке толеранције и стварању аутоантитела против неуромишићне спојнице.

Циљеви рада су прецизно дефинисани и усмерени на идентификацију клиничких, електрофизиолошких, имуносеролошких и генетичких показатеља тока и исхода САМГ. У првом делу истраживања циљ је био да се утврде фактори повезани са генерализацијом болести код болесника са иницијално окуларном презентацијом, укључујући демографске карактеристике, резултате електрофизиолошких испитивања, концентрацију специфичних аутоантитела и постојање тимусне патологије. У другом делу истраживања циљ је био да се испита повезаност полиморфизама појединачних нуклеотида rs231735 и rs231770 гена *CTLA4* и њихових хаплотипова са ризиком за развој САМГ у популацији Србије, као и њихов потенцијални утицај на клиничке карактеристике болести. На тај начин истраживање је имало за циљ да допринесе бољем разумевању фактора који одређују настанак, ток и исход САМГ и да пружи основу за унапређење прогностичке процене и развој персонализованог приступа лечењу ових болесника.

У поглављу **Материјал и методе** наведено је да је истраживање спроведено у два међусобно повезана дела. Први део представља ретроспективну кохортну студију која је обухватила 209 болесника са САМГ и иницијалним окуларним симптомима болести, дијагностикованих и лечених у Клиници за неурологију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. Анализирани су демографски подаци, клиничке карактеристике болести, резултати електрофизиолошких испитивања, имуносеролошки налази, присуство тимусне патологије, примењени терапијски модалитети и придружене аутоимуне болести. Посебна пажња посвећена је испитивању фактора повезаних са генерализацијом болести, укључујући пол, старост на почетку болести, концентрацију анти-nAChR аутоантитела, налаз теста нервно-мишићне трансмисије и присуство тимома. За процену њихове повезаности са током болести коришћене су одговарајуће статистичке методе, укључујући униваријантне и мултиваријантне анализе, ROC анализу и Каплан-Мајерову методу процене времена до генерализације болести.

Други део истраживања представља студију случајева и контрола која је обухватила 447 болесника са анти-nAChR позитивном САМГ и 447 здравих контрола упарених према полу и старости. Из узорака периферне крви изолована је ДНК, након чега је извршена генотипизација полиморфизама rs231735 и rs231770 гена *CTLA4* применом TaqMan технологије и квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену. Анализирана је учесталост алела, генотипова и хаплотипова, као и њихова повезаност са ризиком за развој болести, посебно САМГ раног почетка. У статистичкој обради коришћени су Пирсонов хи-квадрат тест, логистичка регресиона анализа, анализа хаплотипова и тестови пермутације за корекцију вишеструког тестирања.

Студија је спроведена у складу са принципима добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације, а одобрена је од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије.

У поглављу **Резултати** детаљно су и јасно приказани сви добијени резултати.

Дискусија је написана прегледно и јасно, уз упоредни приказ резултата других истраживања и њихово поређење са резултатима докторске дисертације.

У **Закључцима** су концизно и јасно наведени главни закључци који следе из резултата истраживања.

Коришћена **литература** садржи списак од 284 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Провером оригиналности докторске дисертације коришћењем програма *iThenticate*, а на основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18), утврђено је да проценат подударности износи збирно 11%.

Овај степен подударности може се образложити на следећи начин: подударност од 2% утврђена са референцом [1], која није цитирана у докторској дисертацији, може се објаснити употребом сличне стручне терминологије и научне литературе; подударност од 2% утврђена са референцом [2] односи се на претходно објављене резултате истраживања докторанткиње, настале током рада на њеној докторској дисертацији; док је укупна подударност од 7% установљена са преосталих 137 пронађених извора, при чему је са сваким појединачним извором степен подударности врло мали (испод 1%). Наведени степен подударности последица је, пре свега, коришћења библиографских података, цитата, стандардних образаца изјава на крају тезе, као и, нарочито, уобичајених стручних термина и сложених реченичних конструкција карактеристичних за научну и стручну литературу.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2, као и чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације.

[1.] Николић АВ. Клиничке, електрофизиолошке, патогенетске и имунолошке специфичности стечене аутоимуне мијастеније гравис удружене са антителима према мишић-специфичној тирозин кинази [докторска дисертација]. Београд: Универзитет у Београду; 2013.

[2.] **Djordjevic I**, Garai N, Peric S, Karanovic J, Pesovic J, Brkusanin M, et al. Association between Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) Locus and Early-Onset Anti-acetylcholine Receptor-Positive Myasthenia Gravis in Serbian Patients. Mol Neurobiol. 2024;61(11):9539-9547. doi:10.1007/s12035-024-04183-8.

В) Кратак опис постигнутих резултата

У првом делу истраживања анализирано је 209 болесника са САМГ и иницијалним окуларним симптомима болести. Током периода праћења код 137 болесника (65,6%) дошло је до генерализације болести, док је код 72 болесника (34,4%) болест остала ограничена на окуларну форму. Код највећег броја болесника који су развили генерализовану форму болести, генерализација се десила током прве две године од појаве симптома. Анализом потенцијалних показатеља тока болести утврђено је да су женски пол, виша концентрација анти-nAChR аутоантитела и позитиван налаз теста нервно-мишићне трансмисије статистички значајно повезани са већим ризиком од генерализације болести. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа показала је да су болесници женског пола имали приближно 3,7 пута већу вероватноћу развоја генерализоване форме болести, док је позитиван налаз теста нервно-мишићне трансмисије био повезан са приближно 22 пута већим ризиком од генерализације. Такође је показано да се ризик од генерализације повећава са порастом концентрације анти-nAChR аутоантитела у серуму.

Други део истраживања обухватио је 447 болесника са анти-nAChR позитивном САМГ и 447 здравих контрола упарених према полу и старости. Генетичком анализом испитивани су полиморфизми rs231735 и rs231770 гена *CTLA4*. Резултати су показали да су обе генетичке варијанте повезане са мијастенијом гравис раног почетка. Утврђено је да алел T на генском локусу rs231735 има протективни ефекат, док су генотипови TT за rs231735 и rs231770 повезани са мањим ризиком развоја болести раног почетка. Анализа хаплотипова показала је да је хаплотип G-C значајно повезан са повећаним ризиком развоја САМГ раног почетка.

Добијени резултати указују на значај локуса *CTLA4* у генетичкој предиспозицији за настанак болести и потврђују постојање разлика у генетичкој основи САМГ раног и касног почетка.

Резултати докторске дисертације доприносе бољем разумевању клиничких и генетичких фактора који утичу на ток и исход САМГ. Посебан научни допринос рада огледа се у идентификацији значајних показатеља генерализације болести код болесника са иницијалном окуларном формом, као и у првом потврђивању повезаности полиморфизама rs231735 и rs231770 гена *CTLA4* са мијастенијом гравис раног почетка у популацији Србије.

Г) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Једно од најзначајнијих питања у савременим истраживањима САМГ односи се на идентификацију показатеља који могу предвидети ток болести и развој генерализације код болесника са иницијално окуларном формом. Досадашње студије дале су различите и понекад контрадикторне резултате када су у питању утицај пола, животне доби, концентрације анти-nAChR аутоантитела, тимусне патологије и електрофизиолошких показатеља на даљи ток болести.

Резултати ове докторске дисертације показали су да су женски пол, виша концентрација анти-nAChR аутоантитела и позитиван налаз теста нервно-мишићне трансмисије статистички значајно повезани са генерализацијом болести, што је у

сагласности са резултатима више раније објављених студија спроведених у европским и азијским популацијама болесника са окуларном формом САМГ.

Посебно је значајан налаз да је позитиван тест неуромишићне трансмисије био један од најјачих показатеља генерализације болести. Овај резултат потврђује претпоставку појединих аутора да електрофизиолошки докази поремећаја неуромишићне трансмисије могу указивати на постојање субклиничке генерализације болести и пре појаве јасних клиничких манифестација.

Други део дисертације односио се на анализу генетичких фактора ризика и представља посебан научни допринос овог рада. Досадашње студије асоцијације на нивоу генома указале су на могућу повезаност локуса *CTLA4* са развојем САМГ, али су резултати различитих истраживања били неуједначени.

У овој дисертацији први пут је у популацији Србије испитана повезаност полиморфизама rs231735 и rs231770 гена *CTLA4* са САМГ. Добијени резултати показали су да су наведене варијанте повезане са САМГ раног почетка, при чему генотип ТТ за оба полиморфизма има протективни ефекат, док је хаплотип G-C повезан са повећаним ризиком развоја болести.

Резултати потврђују савремени концепт да САМГ раног и касног почетка представљају клинички и генетички различите подгрупе болести. Добијени налази су у складу са новијим генетичким истраживањима која указују на значај имунорегулаторних гена у настанку аутоимуног одговора и додатно потврђују улогу локуса *CTLA4* у поремећају имунолошке толеранције код болесника са САМГ.

Д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Djordjevic I, Garai N, Peric S, Karanovic J, Pesovic J, Brkusanin M, Lavrnic D, Apostolski S, Savic-Pavicevic D, Basta I. Association between Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) Locus and Early-Onset Anti-acetylcholine Receptor-Positive Myasthenia Gravis in Serbian Patients. Mol Neurobiol 2024;61(11):9539-9547. doi: 10.1007/s12035-024-04183-8.
2. Djordjevic IS, Peric S, Djordjevic SA, Lavrnic D, Marasevic K, Apostolski S, Kosac A, Basta I. Risk factors for generalization of ocular myasthenia gravis. Indian J Ophthalmol 2025;73(10):1460-1465. doi: 10.4103/IJO.IJO_650_25.

Ђ) Закључак (образложење научног доприноса)

САМГ представља хетерогено обољење нервно-мишићне спојнице чији су клинички ток и исход лечења често непредвидиви. Због тога идентификација поузданих клиничких и генетичких показатеља болести има велики значај за унапређење дијагностике, прогнозе и терапијског приступа.

Резултати ове докторске дисертације показали су да су женски пол, виша концентрација анти-nAChR аутоантитела и позитиван налаз теста нервно-мишићне трансмисије значајни показатељи генерализације болести код болесника са иницијално окуларном формом САМГ.

Посебан научни допринос ове дисертације огледа се у генетичком делу истраживања, којим је по први пут у популацији Србије показана повезаност полиморфизама rs231735 и rs231770 гена *CTLA4* са САМГ раног почетка. Утврђено је да генотипови TT имају протективни ефекат, док је хаплотип G-C повезан са повећаним ризиком развоја болести.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су концизно и прецизно дефинисани, научни приступ је јасан, прецизан и исправан, а методологија рада савремена и оригинална. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци који се директно могу применити у клиничкој пракси. На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Иване Ђорђевић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, _____, 2026. године

Чланови комисије:

Доц. др Стојан Перић

_____

Доц. др Соња Рајић

_____

Доц. др Јован Пешовић

_____

Ментор:

Проф. др Ивана Баста

_____

Коментор:

Проф. др Душанка Савић-Павићевић

_____