

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На IX редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 11. 07. 2018. године, прихваћен је извештај ментора др Љиљане Ракићевић и др Душанке Савић-Павићевић о урађеној докторској дисертацији **Мирјане М Новковић**, истраживача сарадника у Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду, под насловом „**Анализа промоторских варијанти гена *CYP2C19* и њихова улога у предвиђању терапијског одговора на лек клопидогрел код пацијената са инфарктом миокарда и стенозом каротида**“, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Љиљана Ракићевић, виши научни сарадник Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Драгица Радојковић, научни саветник Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, др Небојша Антонијевић, доцент, Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за Кардиологију, Клинички центар Србије, Београд и др Горан Брајушковић, ванредни професор, Биолошки факултет Универзитета у Београду. Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и на основу анализе приложене докторске дисертације Већу подноси следећи:

### ИЗВЕШТАЈ

#### 1. ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација **Мирјане М. Новковић** под насловом „**Анализа промоторских варијанти гена *CYP2C19* и њихова улога у предвиђању терапијског одговора на лек клопидогрел код пацијената са инфарктом миокарда и стенозом каротида**“, урађена је у Лабораторији за молекуларну биологију Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, у оквиру пројекта „Комплексне болести као модел систем за проучавање модулације фенотипа – структурна и функционална анализа молекуларних биомаркера (ОИ 173008)“.

Докторска дисертација садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Податке о менторима и члановима комисије, Резиме на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај, Текст по поглављима, Литературу, Биографију аутора и Прилоге. Дисертација је написана је на 136 страна, у оквиру којих се налази 7 слика, 36 табела и 13 графика. У докторској дисертацији је цитирано 280 извора литературе. Текст дисертације садржи следећа поглавља: **Увод** (1-21 стране), **Циљ рада** (22-23 стране), **Материјал и методе** (24-50 стране), **Резултати** (51-87 стране), **Дискусија** (88-112 стране), **Закључци** (113-115 стране) и **Литература** (116-136 стране). У прилозима се налазе: Номенклатура алела гена *CYP2C19*, Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

## 2. АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Поглавље **Увод** садржи сажет приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет докторске дисертације. На почетку овог поглавља, кандидаткиња је дефинисала појам фармакогенетике и истакла њен значај у погледу превазилажења проблема у фармакотерапији. Затим је дат увид у генезу поремећаја и болести које су од значаја за тезу – атеросклероза, инфаркт миокарда и стеноза каротидних артерија. Такође, описни су главни елементи система хемостазе који је поремећен код поменутих болести. Посебна пажња је посвећена функцији тромбоцита и значају рецептора P2Y<sub>12</sub>, како у погледу активације тромбоцита, тако и у погледу њихове улоге таргета антиагрегационе терапије. У оквиру разматрања значаја антиагрегационе терапије, посебан акценат је стављен на антиагрегациони лек клопидогрел. Истакнуте су основне предности клопидогрела у односу на остале антиагрегационе лекове, као и проблеми током примене овог лека, а посебно они који се односе на појаву резистенције и појачаног деловања лека. Као најважнији генетички фактор који утиче на терапијске ефекте клопидогрела, истакнут је ген *CYP2C19* који има највећи ефекат на метаболизам клопидогрела и уједно највећи утицај на исходе терапије. Наведена су досадашња сазнања која указују на повезаност *CYP2C19* гена са терапијским ефектима клопидогрела. На крају поглавља је дат преглед метода које се користе за мерење агрегабилности тромбоцита. При том су истакнуте тешкоће које доводе до тога да се ове методе безбедно користе у предвиђању ефеката антиагрегационе терапије. На крају је истакнута потреба за додатним приступима који би, самостално или комплементарно са постојећим методама, побољшали могућности за праћење ефеката терапије.

У поглављу **Циљеви рада** дефинисано је шест главних научних циљева докторске дисертације:

Испитивање повезаности варијанти rs12248560 (с.-806С>Т, *CYP2C19\*17*) и rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) са крварењем код STEMI пацијената подвргнутих перкутаној коронарној интервенцији који су били на терапији аспирином и клопидогрелом.

Испитивање повезаности промоторских варијанти rs12248560 (с.-806С>Т, *CYP2C19\*17*) и rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) са ADP-индукованом агрегацијом тромбоцита код пацијената са стенозом каротиде који су подвргнути каротидној ендартеректомији и били двојној терапији аспирином и клопидогрелом.

Испитивање механизма деловања варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) на активност промотора гена *CYP2C19* у *in vitro* условима.

Процена применљивости испитиваних промоторских варијанти гена *CYP2C19* као генетичких фактора за процену ризика од смањене агрегабилности тромбоцита и крварења код пацијената на терапији клопидогрелом.

Процена исплативости фармакогенетички вођене терапије клопидогрелом пацијената у Србији.

Анализа учесталости алела испитиваних варијанти у популацији пацијената из Србије.

Поглавље **Материјал и методе** је написано прегледно, подељено је у три потпоглавља и садржи све информације неопходне за репродуковање експерименталних процедура.

У потпоглављу Испитаници, прецизно су дефинисане студијске групе које су укључене у студију – пацијенти са инфарктом миокарда подвргнути перкутаној коронарној интервенцији и пацијенти са стенозом каротида који су подвргнути ендартеректомији. При том су описани критеријуми за селекцију пацијената и њихово укључивање у студију, као и подаци о пацијентима који су током истраживања прикупљани и коришћени у анализама. Такође, описани су BARC критеријуми који су коришћени за класификацију крварења као нежељених клиничких исхода током антиагрегационе терапије.

У потпоглављу Материјал, описани су материјали коришћени током израде тезе – ћелијске линије, бактеријски сојеви, плазмидни вектори, конструкти олигонуклеотиди.

У потпоглављу Методе наведени и описани методолошки поступци, хемикалије и апарати које је кандидаткиња применила током израде тезе. На почетку потпоглавља кандидаткиња је дала опис методе за анализу агрегабилности тромбоцита која је коришћена за праћење ефекта терапије клопидогрелом. Затим следи опис метода које су коришћене приликом рада са нуклеинским киселинама (изолација ДНК из пуне крви, електрофоретска анализа ДНК на агарозном гелу, реакција ланчаног умножавања ДНК полимеразом (PCR), секвенцирање ДНК, изоловање укупне РНК из ћелијских линија, реверзна транскрипција, квантификација иРНК методом PCR у реалном времену, синтеза комплементарне ДНК, дигестија ДНК рестрикционим ензимима, пречишћавање ДНК фрагмената из агарозног гела, лигација, клонирање). Описане су методе које су коришћене при раду са бактеријама (гајење бактерија, метода за припрему компетентних ћелија, трансформација бактерија топлотним шоком, изолација плазмидне ДНК из бактеријских ћелија), као и методе за рад са перманентним ћелијским линијама у култури (гајење ћелија, трансфекција). Такође, описана је метода која је коришћена за функцијско испитивање одабране варијанте промотора *CYP2C19* гена у *in vitro* систему (луциферазни есеј). На крају потпоглавља, дат је опис *in silico* приступа који је коришћен у циљу идентификације потенцијалних места везивања транскрипционих фактора. Такође, дат је преглед статистичких метода, коришћених током истраживања, при чему је посебно издвојен статистички приступ коришћен при анализи исплативости протокола који је заснован на значаја фармакогенетичкоом тестирању.

У поглављу **Резултати** садржај је груписан у пет целина. Резултати су прегледно документовани табелама и графицима који су јасно објашњене у легендама.

У првом потпоглављу је описана анализа повезаности варијанти rs12248560 (с.-806C>Т, *CYP2C19\*17*) и rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) са крварењима као могућим клиничким исходима током терапије клопидогрелом. Показано је да је варијанта rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) повезана са појавом крварења код пацијената са инфарктом миокарда лечених клопидогрелом након перкутане коронарне интервенције, док у случају варијанте rs12248560 (с.-806C>Т, *CYP2C19\*17*) повезаност није нађена. У овом потпоглављу приказани су и резултати секвенцирања егзона, 3'UTR и 5'UTR гена *CYP2C19* код носилаца алела G варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*). При том је показано да ова варијанта не припада хаплотипу *CYP2C19\*3В*, што је супротно подацима који су већ објављени у литератури.

У другом потпоглављу приказани су резултати анализе утицаја промоторских варијанти rs12248560 (с.-806C>Т, *CYP2C19\*17*) и rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) на вредности агрегометрије код пацијената са стенозом каротида који су подвргнути ендартеректомији. Показано је да анализиране промоторске варијанте не утичу на

вредности агрегометрије током терапије клопидогрелом. Такође, представљена су три различита приступа за дефиницију граничних вредности агрегометрије на основу којих се код пацијената може очекивати повећан ризик за насатнак крварења. При том је показано да избор приступа који се користи за одређивање граничне вредности нема значаја у погледу утицаја испитиваних промоторских варијанти на појаву ризика за настанак крварења.

У трећем потпоглављу, изложени су резултати функцијске анализе промоторске варијанте rs11568732 (с.-889Т>Г, *CYP2C19\*20*). Представљени су резултати *in silico* анализе која је примењена у циљу идентификације потенцијалних места везивања транскрипционих фактора у оквиру секвенце у којој се појављује варијанта rs11568732 (с.-889Т>Г, *CYP2C19\*20*). Такође, приказани су резултати *in vitro* луциферазног есеја, спроведеног у Сасо-2 ћелијама, којим је показано да варијанта rs11568732 (с.-889Т>Г, *CYP2C19\*20*) има утицаја на активност промотора *CYP2C19*, тј да присуство алела Г доводи до статистички значајног смањења експресије промотора. Осим тога, представљени су резултати анализе утицаја рекомбинантног глукокортикоидног и прогестеронског рецептора, експримираних у Сасо-2 ћелијама, на активност промотора *CYP2C19*. Показано је да у присуству дексаметазона, глукокортикоидни рецептор појачава активност промотора *CYP2C19*, али је то повећање промоторске активности мање ако се на позицији с.-889, уместо нуклеотида Т, налази нуклеотид Г. Такође, показано је да рекомбинантни прогестеронски рецептор појачава активност промотора *CYP2C19*, али независно од варијанте rs11568732 (с.-889Т>Г, *CYP2C19\*20*).

У четвртном потпоглављу приказани су резултати мултидисциплинарног научног приступа који је коришћен у циљу рационализације постојећег протокола за примену антиагрегационе терапије. Као алтернатива постојећем протоколу, предложен је протокол базиран на коришћењу резултата фармакогенетичких тестирања. На основу резултата тезе и разматрајући резултате других аутора, који су дали податке за популацију Србије, кандидаткиња се определила да се фармакогенетички вођени протокол базира на анализи варијанте rs4244285 (с.681Г>А; *CYP2C19\*2*). Даље је показано да поштовање резултата фармакогенетичког тестирања представља не само сигурнији начин одабира терапије за пацијента, него и економски исплативији приступ у одабиру терапије.

У петом потпоглављу кандидаткиња је приказала анализу учесталости варијанти гена *CYP2C19* које су разматране у тези и упоредила их са учесталостима у другим популацијама.

У поглављу **Дискусија**, подељеног у шест потпоглавља, дата је упоредна анализа оригиналних резултата ове докторске дисертације и података из литературе.

У оквиру првог потпоглавља дискутовани су резултати добијени анализом повезаности промоторских варијанти са појавом крварења као могућег нежељеног догађаја током терапије клопидогрелом, код пацијената са инфарктом миокарда који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији. Резултати су поређени са резултатима других истраживачких група, при чему су дискутоване разлике и сличности, како у резултатима, тако и у поставци студије. Такође, наведене су основне предности у приступу ове студије, што се пре свега односи на начин категоризације појаве крварења код пацијената. Истакнут значај резултата који су добијени секвенцирањем свих егзона гена *CYP2C19* код носиоца алела Г варијанте rs11568732 (с.-889Т>Г, *CYP2C19\*20*) и закључка да се у популацији Србије варијанта rs11568732 јавља у оквиру посебног хаплотипа тј одвојено од хаплотипа *CYP2C19\*3В*. Истакнут је и значај потребе за испитивањем

функције промоторске варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) за коју је кандидаткиња показала повезаност са појавом крварења током терапије клопидогрелом.

У другом потпоглављу, дискутовани су резултати који се односе на испитивање повезаности анализираних промоторских варијанти са резултима агрегометрије код пацијената који су били на терапији клопидогрелом након ендартеректомије. Образложени су приступи у дефинисању граничних вредности које су коришћене приликом одређивања ризика за појачано деловање клопидогрела. Такође, извршено је поређење резултата ове са резултатима других истраживачких група.

У трећем потпоглављу, анализирани су резултати испитивања функције варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*). Резултате који указују на постојање утицаја ове варијанте у погледу активности промотора *CYP2C19*, кандидаткиња је дискутовала у светлу литературних података датих од стране других аутора. На исти начин су дискутовани и резултати који указују на постојање утицаја глукокортикоидног рецептора. Кандидаткиња је истакла значај добијених резултата како у погледу фармакогенетике, такоу контексту основне биолошке функције *CYP2C19* гена.

У четвртом потпоглављу дискутовани су резултати који се односе на примену фармакогенетичких тестирања у погледу могућности рационализације алгорита за примену антиагрегационе терапије. С обзиром да су резултати студије указали на корисност фармакогенетичког тестирања, истакнут је значај увођења фармакогенетичких тестова у рутинску праксу.

У петом потпоглављу дискутована је заступљеност анализираних варијанти у различитим популацијама. Истакнут је значај информација о учесталости појединих алела *CYP2C19* гена у популацији Србије за процес имплементације фармакогенетике јер од тога зависи које од варијанти би требало да уђу у основне панеле генетичких тестова за рутинску примену.

У шестом потпоглављу кандидаткиња је размотрила резултате ове дисертације у контексту могућности имплементације у клиничку праксу у Србији. При том је дат осврт и на друге услове који утичу на процес имплементације фармакогенетике и развој персонализоване медицине.

У поглављу **Закључци**, сажето и јасно су изнети најважнији закључци до којих је кандидаткиња дошла анализирањем добијених експерименталних резултата на основу којих је потврђено да су остварени постављени циљеви и потврђене хипотезе докторске дисертације. На основу добијених резултата донето је укупно петнаест закључака подељених у осам целина.

Анализа повезаности одабраних промоторских варијанти гена *CYP2C19* са појавом крварења код пацијената подвргнутих перкутаној коронарној интервенцији на терапији антиагрегационим леком клопидогрелом показала је да: варијанта rs12248560 (с.-806С>Т, *CYP2C19\*17*) није повезана са крварењем ( $BARC \geq 2$ ); варијанта rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) је повезана са крварењем ( $BARC \geq 2$ ) и да алел G ове варијанте носи 4 пута већи ризик од крварења него алел T.

Секвенцирање свих девет егзона гена *CYP2C19*, околних делова интрона, као и 3'UTR и 5'UTR код носилаца алела G варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) показало је да: у популацији Србије алел G варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) није део хаплотипа *CYP2C19\*3B* и не наслеђује се везано са алелом A варијанте rs4986893 (с.636G>A, *CYP2C19\*3*) која доводи до формирања превременог стоп кодона и тако синтезу нефункционалног ензима *CYP2C19*; алел G варијанте rs11568732 (с.-889Т>G,

*CYP2C19\*20*) се не наслеђује везано ни са једним алелом неке функцијски окарактерисане варијанте гена *CYP2C19*.

Испитивање повезаности промоторских варијанти гена *CYP2C19* са тераписјким одговором на клопидогрел процењеним на основу ADP-индуковане агрегације тромбоцита показало је да:нема значајне разлике у вредностима ADP -индуковане агрегације тромбоцита међу пацијентима који су носиоци алела Т варијанте rs12248560 (с.-806С>Т, *CYP2C19\*17*)и хомозиготних носилаца алела С исте варијанте;нама разлике вредности ADP -индуковане агрегације тромбоцита између хомозиготних и хетерозигорних носилаца алела G варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*). и хомозиготних носилаца алела Т ове варијанте;варијанта rs 12248560 (С.-806С>Т, *CYP2C19\*17*) није повезана са повишеним ризиком крварења на основу три различите граничне вредности ADP-индуковане агрегације које осликавају повишен одговор на клопидогрел, а самим тим и повећан ризик од крварења;варијанта rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*). није повезана са повишеним ризиком крварења на основу три различите граничне вредности ADP-индуковане агрегације које осликавају повишен одговор на клопидогрел.

*In vitro* анализама варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*). у систему транзијентно трансфековане Сасо-2 перманентне ћелијске линије показано је да:нуклеотид G ове варијанте доводи до смањења активности промотора *CYP2C19*за 20%; експресија рекомбинантног прогестеронског рецептора утиче на повећање промоторске активности гена *CYP2C19* независно од варијанте rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*).; експресија рекомбинантног глукокортикоидног рецептора у Сасо-2 ћелијама, након активације дексаметазоном, доводи до повећања разлике између активности промотора гена *CYP2C19* са нуклеотидом Г на позицији варијанте rs 11568732 и промотора са нуклеотидом Т и то са 18% на 31%.

Анализа исплативости фармакогенетички вођене терапије клопидогрелом у односу на генотип варијанте rs 4244285 (с.681Г>А; *CYP2C19\*2*) показала се као стратегија уштеде у датим условима у Србији.Учесталости алела свих детектованих варијанти у оквиру гена *CYP2C19* (rs12248560, rs11568732, rs4244285 и rs4986893) су у складу са учесталостима које су пријављене за различите популације белаца.Варијанта rs12248560 (с.-806С>Т, *CYP2C19\*17*) није поуздан прогностички фактор за процену ризика од крварења нити ADP -индуковану агрегацију код пацијената на терапији клопидогрелом у Србији.Варијанта rs11568732 (с.-889Т>G, *CYP2C19\*20*) захтева даља истраживања да би се поуздано могла утврдити њена улога у крварењу код пацијената подвргнутих перкутаној коронарној интервенцији на терапији клопидогрелом.

У поглављу **Литература** дата је листа од280библиографских јединица. Наведене научне публикације се односе на области које су од значаја за предмет дисертације и цитиране су на начин који објашњава, контекстуализује и потврђује добијене резултате.Списак литературе је адекватан, актуелан и довољно широк да покрива све аспекте истраживања и разматрана питања. Навођења литературе у самом тексту дисертације су јасна и примерена, како по садржају тако и по месту.

### 3. БИБЛИОГРАФИЈА

#### Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1) **Novkovic M**, Matic D, Kusic-Tisma J, Antonijevic N, Radojkovic D, Rakicevic L (2018). Analysis of CYP2C19 genotype associated with bleeding in Serbian STEMI-patients undergone primary PCI and treated with clopidogrel. *Eur J Clin Pharmacol.* Apr;74(4):443-451. DOI 10.1007/s00228-017-2401-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29260275>  
IF<sub>2016</sub> 2.679; M22

2) Mitropoulou C, Fragoulakis V, Rakicevic L, **Novkovic M**, Vozikis A, Matic D, Antonijevic N, Radojkovic D, vanSchaik RH, Patrinos G (2016). Economic analysis of pharmacogenomic-guided clopidogrel treatment in Serbian patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Pharmacogenomics* DOI 10.2217/pgs-2016-0052. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.2217/pgs-2016-0052>  
IF<sub>2014</sub> 3,218; M21

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја:

1. **Novkovic M**, Rakicevic L, Kusic-Tisma J, Radojkovic D. Influence of c.-889T>G variant on promoter activity of *CYP2C19* gene. European Human Genetics Conference 2016, Barcelona, Spain, 2016. Book of Abstract p. 470.
2. **Novkovic M**, Rakicevic L, Kusic-Tisma J, Matic D, Antonijevic N, Radojkovic D. Examination of the influence of the *CYP2C19*c.-889T>G gene variant on clopidogrel treatment and *CYP2C19* gene expression. Summer School: Genomic Medicine – Bridging Research and the Clinic, Portoroz, Slovenia, 2016. Book of Abstract p. 82.
3. **Novkovic M**, Rakicevic L, Matic D, Antonijevic N, Radojkovic D. Association of *CYP2C19* gene variants with bleeding events in patients taking clopidogrel: experience in Serbia. V Congress of Serbian Genetic Society, Belgrade, Serbia, 2014. Book of Abstract p. 51.
4. Rakicevic L, **Novkovic M**, Matic D, Antonijevic N, Radojkovic D. Impact of *CYP2C19* gene variants on clopidogrel therapy in Serbian patients. Pharmacogenomics and Genomic Medicine – Bridging Research and the Clinic, GoldenHelix Summer School. Aegina, Greece 2014. Book of Abstract p. 107.

#### 4. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње **Мирјане М. Новковић**, под насловом „Анализа промоторских варијанти гена *CYP2C19* и њихова улога у предвиђању терапијског одговора на лек клопидогрел код пацијената са инфарктом миокарда и стенозом каротида“ представља оригиналан научни рад са јасно дефинисаним циљевима заснованим на добром познавању научне проблематике и са адекватно планираним и успешно реализованим истраживачким поступком.

Комисија је мишљења да резултати ове докторске тезе представљају оригинални допринос фармакогенетичким истраживањима која су усмерена каунапређењу лечењакардиолошких и васкуларних поремећаја, али и допринос бољем разумевању фактора регулације*CYP2C19* гена са фундаменталног аспекта.

Треба нагласити да су остварени резултати објављени у оквиру два оригинална научна рада – једног категорије M21 и једног категорије M22, што потврђује њихову актуелност и значајност.

На основу увида у експериментални рад, постигнуте резултате као и написану докторску тезу, Комисија закључује да су задаци постављени у циљевима испуњени, тако да позитивно оцењује докторску тезу и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације **Мирјане М Новковић** под насловом „Анализа промоторских варијанти гена *CYP2C19* и њихова улога у предвиђању терапијског одговора на лек клопидогрел код пацијената са инфарктом миокарда и стенозом каротида“ и омогући кандидаткињи јавну одбрану рада.

У Београду, 22. 08. 2018. године.

др Љиљана Ракићевић, виши научни сарадник  
Институт за молекуларну генетику и генетичко  
инжењерство Универзитета у Београду

др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор  
Биолошки факултет Универзитета у Београду

др Драгица Радојковић, научни саветник  
Институт за молекуларну генетику и генетичко  
инжењерство Универзитета у Београду

др Небојша Антонијевић, доцент  
Медицински факултет Универзитета у Београду  
Клиника за кардиологију, Клинички центар  
Србије, Београд

др Горан Брајушковић, ванредни професор  
Биолошки факултет Универзитета у Београду