

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 15.06.2021. године, на основу молбе ментора, др Љиљане Стојковић, научног сарадника Института за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду и др Душанке Савић-Павићевић, редовног професора Биолошког факултета, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Иване З. Колић**, вишег стручног сарадника Института за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, под насловом: “**Студија асоцијације варијанти и нивоа транскрипције гена лептинског сигналног пута (*LEP*, *LEPR* и *PGC1A*), антиоксидативне заштите (*SOD2*) и инфламације (*TNF-α*) са ризиком за настанак и клиничким током мултипле склерозе**”, у саставу: др Љиљана Стојковић, научни сарадник Института за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор Биолошког факултета, Универзитета у Београду и др Маја Живковић, научни саветник Института за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација кандидаткиње Иване З. Колић, под насловом “Студија асоцијације варијанти и нивоа транскрипције гена лептинског сигналног пута (*LEP*, *LEPR* и *PGC1A*), антиоксидативне заштите (*SOD2*) и инфламације (*TNF-α*) са ризиком за настанак и клиничким током мултипле склерозе”, садржи 75 нумерисаних страна текста, укључујући 6 слика, 10 табела и 11 графика. Дисертација је структурирана на следећи начин:

- уводне стране (10 страна које нису нумерисане), које обухватају Насловну страну на српском и енглеском језику, податке о менторима и члановима комисије, Захвалницу, Сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, Скраћенице и Садржај;

- текст по поглављима (7 поглавља), која чине Увод (16 страна, 5 слика), Хипотеза и циљеви (1 страна), Материјал и методе (12 страна, 1 слика, 2 табеле), Резултати (19 страна, 8 табела, 11 графика), Дискусија (8 страна), Закључци (1 страна) и Литература (18 страна са 229 библиографских јединица);

- завршне стране (5 страна које нису нумерисане), које садрже Биографију аутора, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјаву о коришћењу.

#### Анализа докторске дисертације

У поглављу **УВОД** представљен је свеобухватни преглед литературних података, који укључује истраживања која су у оквиру предмета докторске дисертације.

У првом делу увода дати су основни епидемиолошки подаци о мултиплој склерози (МС), укључујући дефиницију и преваленцу болести, њено дијагностиковање и клинички ток. МС представља комплексну, аутоимунску и неуродегенеративну болест централног нервног система (ЦНС). У докторској дисертацији анализирани су пацијенти са релапсно-ремитентном (РР) и секундарно погресивном (СП) МС, будући да болест најчешће има РР ток (код око 85% пацијената), који карактерише стална смена релапса - фазе погоршања болести, са преовлађујућом неуроинфламацијом, и ремисије - фазе клиничког опоравка. Код око 50% пацијената са РР током МС развија се СП форма болести након просечно 10 година од почетка болести, а која се одликује постепеним, континуираним и иреверзибилним погоршањем неуролошког дефицита.

Други део увода тиче се патогенезе МС, са фокусом на савременим схватањима настајања и еволуције периваскуларних инфламаторних лезија (плакова) у ткиву ЦНС, које представљају карактеристични патолошки знак МС и у којима започиње процес демјелинизације који резултује одређеним степеном неуродегенерације испољене кроз неуролошки дефицит. Такође, истакнут је значај међузависности механизма оксидативног стреса, инфламације и дегенерације у нервном ткиву, чиме је сугерисано на важну улогу оксидативног стреса у патогенези МС.

У трећем делу увода наведени су фактори ризика за настанак МС, подељени у две категорије: срединске и генетичке. Међу срединским факторима истакнути су серопозитивност на имуноглобулин G (IgG), серопозитивност на нуклеарни антиген Epstein-Barr вируса (EBV) (тј. инфективна мононуклеоза), пушење и дефицијенција витамина Д. У одређивању генетичких фактора истакнут је значај студија асоцијације на нивоу генома (GWAS), на основу којих су дефинисане 32 варијанте у локусу за хумане леукоцитне антигене (HLA), 200 варијанти у аутозомалним генима ван HLA локуса и 1 варијанта на полном хромозому X. Већина варијанти које повећавају ризик за настанак МС припада генима имунског одговора, што је у складу са опште прихваћеним схватањем да су аутоимунски механизми кључни у настанку МС.

У четвртом делу Увода је, на основу досадашњих истраживања, образложена међузависност молекуларних компоненти које су предмет дисертације: лептин (LEP), лептински рецептор (LEPR), коактиватор 1 алфа рецептора гама активираних пролифератором пероксизома (PGC1A), супероксид дисмутаза 2 (SOD2) и фактор некрозе тумора-алфа (TNF- $\alpha$ ). LEP, као хормон и адипоцитокин са плејотропним ефектима које остварује везујући се за дугу изоформу свог рецептора, LEPR, утиче на пролиферацију и активацију хуманих периферних мононуклеарних леукоцита (ПМЛ) и у њима стимулише продукцију потентног проинфламаторног цитокина TNF- $\alpha$ . Са друге стране, показано је да LEP може и да индукује експресију кључног митохондријалног ензима антиоксидативне заштите, SOD2, у неуронима, и да је могуће да се ова индукција остварује преко транскрипционог коактиватора PGC1A, пошто и у регулацији његове активности учествује LEP. Наведене чињенице истичу да активација лептинског сигналног пута прожима ефекте LEP у механизмима инфламаторног одговора и одговора на оксидативни стрес и да, као таква, представља могућу веома значајну компоненту у патогенези МС. У овом делу Увода су, такође, наведени основни подаци о структури и регулацији транскрипције сваког од испитиваних гена (*LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF- $\alpha$* ), као и о повезаности промена транскрипције/експресије ових гена са патогенезом МС. Дефинисане

су циљне генске варијанте: *LEP* rs7799039 (-2548 G/A), на позицији 2548 узводно од места почетка транскрипције гена за *LEP*; *LEPR* rs1137101 (c.668A/G, p.Gln223Arg), у региону који кодира ванћелијски домен *LEPR*; и *PGC1A* rs8192678 (c.1444G/A, p.Gly482Ser) у 8. егзону овог гена. За сваку варијанту су наведени могући функционални ефекти и њихове до сада утврђене асоцијације са хуманим болестима. Истакнута је чињеница да до данас постоји мали број студија које су испитале повезаност ових генских варијанти са патогенезом МС и да су резултати ових студија неконзистентни, чиме је подржан значај даљих истраживања улоге *LEP*, *LEPR* и *PGC1A* варијанти са аспекта ризика за настанак МС, као и клиничког тока и прогресије болести.

У поглављу **ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ** јасно су дефинисани хипотеза и циљеви студије. Имајући у виду да је МС комплексна болест са израженим утицајем генетичке компоненте у њеном настанку и клиничком току, укључујући гене који учествују у инфламацији и оксидативном стресу као важним механизмима патогенезе ове болести, претпостављено је да би се фреквенције генотипова/алела наведених циљних варијанти и нивои циљних иРНК могли разликовати између пацијената са МС и здравих испитаника, као и између група пацијената са различитим током болести (РР МС и СП МС). Постављени су следећи циљеви студије:

1. Детектовање генских варијанти *LEP* rs7799039 G>A, *LEPR* rs1137101 A>G и *PGC1A* rs8192678 G>A у циљној групи пацијената са МС (РР МС и СП МС) и контролној групи здравих испитаника.
2. Испитивање асоцијације варијанти rs7799039, rs1137101 и rs8192678 са ризиком за настанак МС, клиничким параметрима и током болести.
3. Квантификовање и упоређивање релативних нивоа иРНК за *LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF-α* у ПМЛ, и нивоа *LEP* у плазми, између групе пацијената са РР МС и контрола, и између пацијената са РР МС који су у различитим фазама болести (релапс/ремисија).
4. Испитивање међусобних корелација нивоа *LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF-α* иРНК у ПМЛ, и њихових корелација са нивоима *LEP* у плазми и клиничким параметрима МС.
5. Испитивање повезаности генских варијанти са нивоима циљних иРНК у ПМЛ и нивоом *LEP* у плазми, у групама пацијената са РР МС и контрола.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** је подељено у две целине. Прва целина садржи опис материјала коришћеног у студији, укључујући начин прикупљања и чувања биолошких узорака, уз карактеризацију група испитаника укључених у студију, као и навођење апаратуре коришћене у извођењу експерименталног дела дисертације. Друга целина садржи опис метода примењених у изради дисертације, укључујући експерименталне методе молекуларне генетике и методе/тестове за статистичку обраду података.

Генетичко-епидемиолошка анализа асоцијације варијанти у генима *LEP*, *LEPR* и *PGC1A* са ризиком за настанак и клиничким током МС обухватила је 528 пацијената са дијагнозом МС, од којих је 441 са РР МС и 87 са СП МС, и 429 контролних, здравих испитаника, из популације Србије. У анализу релативне експресије *LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF-α* иРНК у ПМЛ и нивоа *LEP* у плазми, као и ефеката генских варијанти на нивое иРНК циљних гена и циркулишућег *LEP*, укључено је 64 пацијента са РР МС (14 у

фази релапса и 50 у ремисији) и 62 контроле без постојања МС или друге аутоимунске/неуродегенеративне болести у породичној анамнези. Од сваког учесника (пацијента и контролног испитаника) узет је узорак пуне периферне крви за екстракцију леукоцитне једарне ДНК која је коришћена у анализи генских варијанти, док су од испитаника укључених у квантитативну анализу циљних иРНК у ПМЈ и LEP у плазми прикупљена још два додатна узорка крви, један за екстракцију РНК из ПМЈ, а други за издвајање крвне плазме. Узорци крви и подаци о антропометријским и клиничким параметрима учесника у студији прикупљени су у сарадњи са Клиником за неурологију Војномедицинске академије (ВМА), Београд, уз одобрење Етичког комитета ВМА.

У оквиру метода описани су: 1) екстракција једарне ДНК из леукоцита пуне крви класичном методом, по Kunkel-у и сарадницима; 2) квантитативна и квалитативна провера екстраховане ДНК спектрофотометријском методом; 3) детектовање генских варијанти *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 и *PGC1A* rs8192678 квантитативном ланчаном реакцијом полимеразе (qPCR) уз примену TaqMan<sup>®</sup> есеја за дискриминацију алела и екстраховане леукоцитне ДНК; 4) издвајање ПМЈ из пуне крви центрифугирањем у градијенту густине; 5) екстракција укупне РНК из ПМЈ коришћењем реагенса TRI Reagent Solution<sup>®</sup>; 6) квантитативна и квалитативна провера екстраховане РНК спектрофотометријском методом; 7) третман екстраховане РНК дезоксирибонуклеазом I, у циљу уклањања једноланчаних и дволанчаних молекула ДНК; 8) реверзна транскрипција (RT) поли(А)+ фракције екстраховане укупне РНК из ПМЈ, третиране дезоксирибонуклеазом I; 9) одређивање релативних нивоа *LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF-α* иРНК у ПМЈ, методом qPCR уз примену TaqMan<sup>®</sup> експресионих есеја и продукта реакције RT; 10) издвајање плазме из периферне крви методом центрифугирања; 11) квантификација LEP у плазми методом ELISA уз коришћење Quantikine<sup>®</sup> комерцијаног комплета; и 12) статистичка обрада података, која је изведена употребом програмског пакета Statistica 8.0 Software (StatSoft Inc, 2007), при чему је кориговање резултата на вишеструко тестирање урађено Benjamini-Hochberg или FDR (енгл. *False Discovery Rate*) методом, у p.adjust функцији софтверског пакета The R Stats Package (Stats v3.6.2).

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** јасно и прегледно су представљени резултати студије, у складу са постављеним циљевима и фазама истраживања. Поглавље је подељено у седам целина у оквиру којих су добијени резултати приказани табеларно и графички.

Прве три целине поглавља се односе на резултате анализе асоцијације циљних генских варијанти, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 и *PGC1A* rs8192678, са настанком, клиничким током и параметрима МС. У њима је прво представљен опис карактеристика испитаних група: пацијената са МС (РР МС и СП МС) и контрола. На основу дистрибуције генотипова и алела код пацијената и контрола, као и у подгрупама пацијената са различитим током болести (РР МС и СП МС), није утврђена асоцијација ни једне појединачне варијанте са настанком нити са клиничким током МС. Међутим, утврђен је повишен ризик за настанак болести код носилаца ређег алела, А, варијанте *PGC1A* rs8192678, у анализи све три испитиване варијанте по доминантном генетичком моделу, тестом вишеструке логистичке регресије. Није било полно-специфичне асоцијације ни једне од испитиваних варијанти са ризиком за настанак МС нити са током болести. Такође, није установљена асоцијација ни једне од испитиваних варијанти са вредностима клиничког показатеља прогресије болести, MSSS, у целој групи пацијената. У односу на пол, по доминантном генетичком моделу, утврђена је асоцијација ређег алела,

G, варијанте *LEPR* rs1137101 са повишеним вредностима параметра MSSS само код мушкараца оболелих од MC.

Четврта, пета, шеста и седма целина поглавља обухватају резултате анализе релативних нивоа транскрипције гена *LEP*, *LEPR*, *PGC1A*, *SOD2* и *TNF- $\alpha$*  у ПМЛ и нивоа *LEP* у плазми, у којој су учествовале издвојене групе пацијената са PP током MC и контрола. Представљене су основне карактеристике испитиваних група и истакнуто је постојање значајних разлика у нивоима *LEP*, *LEPR* и *PGC1A* иРНК у ПМЛ између група, и то значајни пораст нивоа *LEP* иРНК и опадање *LEPR* и *PGC1A* иРНК код пацијената, у поређењу са контролама. Фаза болести (релапс/ремисија) није повезана са значајним променама нивоа транскрипције циљних гена. Није утврђена разлика у концентрацији *LEP* у плазми између пацијената и контрола. У односу на пол, показана је значајна разлика нивоа *LEP* у групи пацијената, али не и контрола: оболеле жене су имале значајно виши *LEP* него оболели мушкарци. Урађена је анализа која је обухватила испитивање корелација између концентрације *LEP* у плазми, индекса телесне масе (BMI), клиничког параметра MSSS и релативних нивоа транскрипције циљних гена. У испитаној групи пацијената са PP MC утврђене су специфичне значајне корелације, које не постоје код контрола, и то позитивна корелација између нивоа *LEP* у плазми и *TNF- $\alpha$*  иРНК у ПМЛ и позитивна корелација између нивоа *PGC1A* и *SOD2* иРНК у ПМЛ. Такође, позитивна корелација установљена је и између нивоа *LEPR* иРНК и вредности MSSS. Концентрације *LEP* у плазми позитивно корелишу са вредностима BMI и код пацијената и код контрола, код жена и мушкараца у групи контрола, док када је група пацијената подељена по полу, значајна корелација *LEP*-BMI нађена је само код жена. У анализи асоцијације варијанти у генима *LEP*, *LEPR* и *PGC1A* са релативним нивоима транскрипције испитиваних гена у ПМЛ и са концентрацијама *LEP* у плазми, утврђено је да код испитане групе пацијената са PP MC постоји значајан ефекат ређег алела, A, варијанте *LEP* rs7799039, по доминантном моделу наслеђивања, на пораст нивоа *LEP* иРНК. Ни код пацијената ни код контрола, није утврђена значајна асоцијација преостале две варијанте са нивоима иРНК циљних гена, нити и једне од три варијанте са концентрацијом *LEP*.

Поглавље **ДИСКУСИЈА** прати ток представљених резултата и подељено је у шест целина. Критичким разматрањем, поткрепљујући своје исказе сазнањима из досадашњих студија које се баве сличном тематиком, кандидаткиња је дала систематично појашњење резултата дисертације. Сумиране су сличности и разлике између добијених резултата приказаних у дисертацији и резултата других аутора. У последњој целини поглавља наведена су ограничења студије, као и значај добијених резултата и њихова потенцијална применљивост.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ**, кандидаткиња је представила најважније закључке који проистичу из приказаних резултата докторске дисертације. Изведени закључци су следећи:

1. Није утврђена асоцијација ни једне од испитиваних појединачних генских варијанти, *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 и *PGC1A* rs8192678, са настанком MC нити са клиничким током болести (PP и СП), код циљне групе испитаника из популације Србије. Истовременом анализом све три варијанте, по доминантном моделу наслеђивања, утврђена је асоцијација варијанте *PGC1A* rs8192678 са повишеним ризиком за настанак MC.

2. Постоји полно-зависна повезаност варијанте *LEPR* rs1137101 са вредностима клиничког показатеља прогресије болести (MSSS): асоцијација са повишеним MSSS је утврђена код пацијената мушког пола по доминантном моделу наслеђивања.
3. Значајни пораст релативног нивоа *LEP* иРНК и значајно опадање нивоа *LEPR* и *PGC1A* иРНК у ПМЛ могу бити повезани са РР формом МС. Није утврђена повезаност нивоа иРНК испитаних гена са различитим фазама болести, релапсом и ремисијом. У групи пацијената са РР МС постоји асоцијација *LEP* rs7799039, по доминантном генетичком моделу, са повећањем нивоа *LEP* иРНК у ПМЛ.
4. Значајна позитивна корелација *LEP* у плазми са *TNF-α* иРНК у ПМЛ код пацијената сугерише на повезаност између продукције *TNF-α* и лептинског сигналног пута, подржавајући предложену проинфламаторну улогу *LEP* у патогенези МС. Утврђена је и позитивна корелација између нивоа *PGC1A* и *SOD2* иРНК у ПМЛ у групи пацијената.
5. На повезаност са тежином РР форме МС сугерише значајна позитивна корелација успостављена између нивоа *LEPR* иРНК у ПМЛ и вредности клиничког параметра MSSS.
6. Није утврђена асоцијација *LEP* у плазми са РР МС, као ни са различитим фазама болести. Варијанте *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101 и *PGC1A* rs8192678 нису асоциране са нивоима *LEP* у плазми, ни у групи пацијената са РР МС ни у групи контрола.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи листу од 229 библиографских јединица. Библиографске јединице су адекватно цитиране у тексту докторске дисертације.

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

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1. **Kolić I**, Stojković L, Stanković A, Stefanović M, Dinčić E, Živković M. Association study of rs7799039, rs1137101 and rs8192678 gene variants with disease susceptibility/severity and corresponding *LEP*, *LEPR* and *PGC1A* gene expression in multiple sclerosis. *Gene*. 2021; 774:145422. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145422> **M22**
2. **Kolić I**, Stojković L, Dinčić E, Jovanović I, Stanković A, Živković M. Expression of *LEP*, *LEPR* and *PGC1A* genes is altered in peripheral blood mononuclear cells of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2020; 338:577090. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577090> **M22**

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја:

1. **Kolić I**, Živković M, Stanković A, Dinčić E, Alavantić D, Stojković L. The association of leptin (*LEP*) rs7799039 variant with *LEP* mRNA expression in relapsing-remitting multiple sclerosis. VI Congress of the Serbian Genetic Society, October 13th - 17th, 2019, Vrnjačka Banja, Serbia. **M34**

2. **Kolić I**, Živković M, Stanković A, Dinčić E, Alavantić D, Stojković L. Leptin receptor gene variant rs1137101 is associated with multiple sclerosis onset age. 52nd European Human Genetics Conference, ESHG 2018. June 16th-19th 2018, Milan, Italy. **M34**
  
3. **Kolić I**, Stojković L, Živković M, Dinčić E, Alavantić D, Stanković A. Association of allelic variant rs1137101 in LEPR gene with susceptibility and clinical course of multiple sclerosis, Preliminary results. 1st Congress of Molecular Biologists of Serbia, CoMBoS, September 20th-22nd 2017, Belgrade, Serbia. **M34**

### Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Иване З. Колић, М3003/2013, послата је дана 26.05.2021. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 27.05.2021. године.

На основу извештаја из програма iThenticate, у коме је извршена провера оригиналности докторске дисертације кандидаткиње Иване З. Колић, под насловом: “Студија асоцијације варијанти и нивоа транскрипције гена лептинског сигналног пута (*LEP*, *LEPR* и *PGC1A*), антиоксидативне заштите (*SOD2*) и инфламације (*TNF- $\alpha$* ) са ризиком за настанак и клиничким током мултипле склерозе”, утврђено је да укупно подудараче текста износи 12%, док преклапања по сегментима износе 3% или мање од 3%. Овај степен подударности последица је употребе општих термина из уже научне области, термина из методологије који обухватају примењене инструменте, реагенсе и експерименталне процедуре, претходно публикованих резултата докторандових истраживања проистеклих из дисертације, назива на енглеском језику употребљених у циљу појашњења скраћеница коришћених у дисертацији, као и назива институција које су учествовале у студији, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

Када се све изнето узме у обзир, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Иване З. Колић, под насловом: “Студија асоцијације варијанти и нивоа транскрипције гена лептинског сигналног пута (*LEP*, *LEPR* и *PGC1A*), антиоксидативне заштите (*SOD2*) и инфламације (*TNF- $\alpha$* ) са ризиком за настанак и клиничким током мултипле склерозе”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

Комисија сматра да је кандидаткиња **Ивана З. Колић** током израде докторске дисертације показала висок степен познавања научне основе предмета дисертације. Кандидаткиња је адекватно дефинисала циљеве истраживања и применила одговарајуће методе у експерименталном делу истраживања и обради добијених резултата. Резултате је критички дискутовала, поткрепљујући своје исказе сазнањима из досадашњих студија које се баве сличном тематиком. Резултати приказани у докторској дисертацији су у складу са постављеним циљевима истраживања, а закључци следе из добијених резултата. Докторска дисертација даје оригинални допринос истраживањима у области молекуларне генетике мултипле склерозе. Проистекла је из студије у којој су први пут испитане варијанте, упоредо са нивоима транскрипције, гена који кодирају компоненте лептинског сигналног пута и са њима повезане компоненте антиоксидативне заштите и инфламације, у асоцијацији са настанком и клиничким током мултипле склерозе. Резултати дисертације указују на значајну улогу компонента лептинског пута у релапсно-ремитентној форми мултипле склерозе, где су варијанта у гену за *PGC1A* као и промене релативних нивоа транскрипције гена *LEP*, *LEPR* и *PGC1A* повезане са болешћу. Резултати дисертације су објављени у два рада у истакнутим међународним часописима, категорије M22, у којима је Ивана З. Колић први аутор.

На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета да прихвати овај извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације **Иване З. Колић** под насловом “**Студија асоцијације варијанти и нивоа транскрипције гена лептинског сигналног пута (*LEP*, *LEPR* и *PGC1A*), антиоксидативне заштите (*SOD2*) и инфламације (*TNF-α*) са ризиком за настанак и клиничким током мултипле склерозе**”.

У Београду, 22.06.2021. године.

**КОМИСИЈА:**

---

**др Љиљана Стојковић**, научни сарадник,  
Институт за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног  
значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

---

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

---

**др Маја Живковић**, научни саветник,  
Институт за нуклеарне науке “Винча” - Институт од националног  
значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду