

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 31.05.2022. godine, broj 11/VI-3/3-AM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Detekcija i karakterizacija submikroskopskih genomskih abnormalnosti kod novorođenčadi sa kritično teškim urođenim srčanim manama“

kandidata Aleksandre Miletić, zaposlene u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Mentor disertacije je prof. dr Goran Čuturilo, a komentor prof. dr Vojislav Parezanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Novaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Milan Đukić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivana Kavečan, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija Aleksandre Miletić napisana je na ukupno 86 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, ispitanici, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 11 tabela i 12 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, kao i podatke o komisiji.

U **uvodu** su predstavljene definicije i klasifikacije urođenih srčanim mana (USM) i dosadašnja naučna saznanja o njihovoj etiologiji i patogenezi. Takođe, dat je prikaz različitih metodoloških pristupa koji se primenjuju za detekciju genomskih abnormalnosti kod pacijenata sa USM u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Navedene su aktuelne preporuke za sprovođenje genetičkih testiranja kao i smernice za odabir odgovarajućeg genetičkog testa kod pacijenata sa USM. Objasnjen je značaj sprovođenja genetičkih testiranja naročito kod novorođenčadi sa kritično teškim USM hospitalizovane na odeljenjima intenzivne nege, kod koje je brza i efikasna dijagnostika krucijalna ali često i otežana.

Ciljevi rada su precizno definisani. Imajući u vidu da promene u broju kopija (engl., *Copy number variants*, CNV) i genske varijante mogu da uzrokuju nastanak USM, ova studija je imala za cilj da utvrdi učestalost submikroskopskih genomskih abnormalnosti primenom savremenih genetičkih analiza kao što su: metoda višestrukog umnožavanja proba zavisnog od ligacije (engl., *Multiplex ligation-dependent probe amplification*, MLPA), hromozomski *microarray* i sekvenciranje „kliničkog egzoma“, kod novorođenčadi sa kritičnim USM hospitalizovane na Odeljenju intenzivne nege. Takođe, cilj istraživanja je bio i analiza distribucije učestalosti pojedinih tipova srčanih mana i nekardijalnih malformacija među ispitanicima sa pozitivnim rezultatima primenjenih genetičkih testiranja. S obzirom da visoka cena troškova genetičkih testiranja često ograničava njihovu primenu kod svih pacijenata, dodatni cilj ove studije je bio da utvrdi da li MLPA analiza kao brza i ekonomski povoljna analiza za detekciju CNV na selektovanim hromozomskim regionima, može da se primenjuje kao test prvog izbora kod sve novorođenčadi sa kritičnim urođenim srčanim manama hospitalizovane na odeljenjima intenzivne nege.

U poglavlju **ispitanici, materijal i metode** navedeno je da je u istraživanje uključeno 100 neselektovane novorođenčadi sa kritično teškim USM hospitalizovane na Odeljenju intenzivne nege Univerzitetske dečje klinike u Beogradu u periodu od avgusta 2014. do septembra 2019. godine. Jasno su definisani kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju kao i algoritam sprovođenja genetičkih testiranja. Svakom ispitaniku je urađena MLPA analiza za najčešće hromozomske lokuse koji se dovode u vezu sa nastankom USM. Potom, za ispitanike za negativnim nalazom MLPA testiranja, čiji su roditelji bili saglasni za nastavak istraživanja, su urađena dodatna testiranja. U prvom koraku nastavka istraživanja urađena je analiza hromozomski *microarray*, koja omogućava detekciju CNV, odnosno delecija i duplikacija, duž čitavog genoma. U slučaju dobijanja negativnog rezultata hromozomskog *microarray*-a, urađena je analiza sekvenciranja „kliničkog egzoma“ koja pruža mogućnost

detekcije genskih varijanti u skoro 5000 gena. Genetička testiranja su rađena u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu u saradnji sa Institutom za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Institutom za humanu genetiku, Medicinskog fakulteta u Beogradu, laboratorijom *qGenomics* u Barseloni i Centrom za mendelovsku genomiku, Kliničkog instituta za medicinsku genetiku u Ljubljani. Sprovođenje istraživanja je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetske dečje klinike (broj odluke: 017/626/188; 10.10.2014. godine) kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke: 1550/V-7; 31.05.2019. godine).

U poglavlju **rezultati** pregledno su predstavljeni dobijeni rezultati sprovedenog istraživanja.

U **poglavlju diskusija** obrazloženi su dobijeni rezultati uz prikaz podataka drugih istraživanja, a urađen je i uporedni pregled dobijenih rezultata doktorske disertacije sa podacima iz literature.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 190 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije „Detekcija i karakterizacija genomskih abnormalnosti kod novorođenčadi sa kritično teškim urođenim srčanim manama”, autora Aleksandre Miletić u programu *iThenticate*. Na osnovu izveštaja primenjenog programa, utvrđeno podudaranje teksta iznosi 12%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, opštih mesta i podataka, kao i korišćenja istovetnih standardnih procedura za izvođenje primenjenih genetičkih analiza. Preklapanje većeg broja reči identifikovano je u odeljcima „Uvod“ i „Ispitanici, materijal i metode“. Pokazano je da je najveći procenat preklapanja reči (3%) sa doktorskom disertacijom koja je proistekla iz iste laboratorije, u kojoj je primenjivana slična metodologija ali kod druge grupe pacijenata, tako da je ova podudarnost bila očekivana. Sve navedeno je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju da genetička testiranja mogu doprineti efikasnoj dijagnostici naročito kod novorođenčadi sa kritično teškim USM kod kojih je klinička evaluacija često otežana. Primenom MLPA analize, aCGH i sekvenciranja „kliničkog egzoma” u ovoj studiji, genetička dijagnoza je postavljena kod 16/100 novorođenčadi. Stopa detekcije patogenih CNV primenom MLPA analize (uz upotrebu P250 i P311 MLPA kitova) kod novorođenčadi sa kritično teškim USM je iznosila 10%. Kod najvećeg broja ispitanika (9/10) detektovana je delecija u regionu 22q11.2, dok je kod jednog ispitanika detektovana delecija u regionu 3p25. Stopa detekcije patogenih/verovatno patogenih varijanti primenom aCGH analize kod ispitanika koji su imali normalne rezultate MLPA analize je iznosila 11,54% (3/26), dok je stopa detekcije VUS varijanti 15,38% (4/26). Primenom sekvenciranja „kliničkog egzoma” kod ispitanika koji su imali normalne rezultate MLPA i aCGH testiranja, patogene/verovatno patogene varijante su detektovane kod 3/5 (60%) ispitanika. Ovim testiranjem detektovane su varijante koje uzrokuju Bardet-Biedl sindrom tip 12, Kabuki sindrom i primarnu cilijarnu diskineziju.

Statističkom obradom podataka nije utvrđena statistički značajna korelacija između detektovanih genomskih abnormalnosti i tipova USM, pojave ekstrakardijalnih malformacija i nastanka smrtnog ishoda u toku prve godine života ispitanika.

Najveći broj novorođenčadi hospitalizovane u jedinici intenzivne nege zbog kritično teških USM je imalo konotrunkalne USM (42/100, 42%). U ovoj grupi kao i u grupi ispitanika sa septalnim defektima je utvrđen najveći broj patoloških rezultata genetičkih testiranja. Patološki rezultati sprovedenih genetičkih testiranja su detektovani kod 15/68 (22,06%) ispitanika sa sindromskim USM i kod 2/24 (8,33%) ispitanika sa nesindromskim USM.

Visoka stopa detekcije genomskih abnormalnosti primenom MLPA tehnologije ukazuje da se ova analiza kao brza, senzitivna i ekonomski povoljna može primenjivati kao test prvog izbora kod novorođenčadi sa kritičnim USM, naročito u sredinama gde ne postoji mogućnost sprovođenja analize hromozomski *microarray* koja zahteva veće troškove.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovom istraživanju primenom MLPA tehnologije patološki rezultati su detektovni kod 10/100 (10%) ispitanika. Tri prethodno objavljene inostrane studije u kojima je primenjivana

MLPA tehnologija su imale manju stopu detekcije (3-6,6 %), dok su dve studije imale veću stopu detekcije (23,4 i 29%) patoloških rezultata (Li *et al.*, 2018; Mutlu *et al.*, 2018; Monteiro *et al.*, 2017; Delea *et al.*, 2018). Ova razlika u dobijenim stopama detekcija patoloških rezultata je posledica primene različitih MLPA kitova, kao i različitih kohorti ispitanika. U dve studije sa manjom stopom, korišćen je P311 MLPA kit koji je korišćen i u našoj studiji međutim, odabir pacijenata u inostranim studijama je bio drugačiji. Studija koje su sproveli Li i saradnici je uključila pacijente sa nesindromskim septalnim defektima, dok je studija koje su sproveli Mutlu i saradnici uključila pacijente sa sporadičnim USM (Li *et al.*, 2018; Mutlu *et al.*, 2018). Studije sa većom stopom detekcije patoloških rezultata su uključile samo pacijente sa sindromskim USM ili samo pacijente sa konotrunkalnim USM. Takođe, ove studije su za MLPA analizu primenjivale kitove koji sadrže probe za više hromozomskih regiona od onih kojih su korišćeni u našoj studiji, ali i kita koji sadrži probe za hromozomske regione koji nisu specifičani samo za nastanak USM, kao što je P070 MLPA kit koji sadrži probe za subtelomerne regione, čija je primena indikovana kod pacijenata sa kašnjenjem u razvoju i intelektualnim poteškoćama (Monteiro *et al.*, 2017; Delea *et al.*, 2018). S obzirom da su sve ove prethodno objavljene studije imale drugačiji dizajn od naše, direktno poređenje naših rezultata sa prethodno objavljenim nije moguće. Ipak, imajući u vidu da je 3-25% USM uzrokovano CNV (Pierpont *et al.*, 2018), naši rezultati ukazuju da primena MLPA tehnologije kod neselektovane novorođenčadi sa kompleksnim USM, može rezultovati značajnom stopom detekcije patoloških rezultata.

Kod ispitanika sa normalnim MLPA rezultatima primenjena su dodatna genetička testiranja, najpre hromozomski *microarray*, a potom i sekvenciranje „kliničkog egzoma“. Ovakav metodološki pristup imao je za cilj dodatnu detekciju genomskih alteracija koje uzrokuju nastanak USM ili njihovu bolju karakterizaciju. U našoj studiji, primenom 60K aCGH tehnologije, stopa detekcije patogenih i verovatno patogenih CNV kod neselektovane novorođenčadi sa kompleksnim USM i normalnim rezultatima MLPA analize je iznosila 11,54% (3/26). U prethodno objavljenim studijama koje su imale za cilj detekciju CNV pomoću *array* tehnologije u pedijatrijskoj populaciji ispitanika sa USM, primenjivane su različite *array* platforme kod različitih kohorti ispitanika, pri čemu je i stopa detekcije patogenih/verovatno patogenih CNV bila varijabilna od 4,37% do 67,3% (Geng *et al.*, 2014; Syrmou *et al.*, 2013). U studiji koju su sproveli Syrmou i saradnici detekcija CNV je rađena kod 55 pacijenta sa USM i najmanje jednim dodatnim kliničkim znakom koji upućuje na hromozomsku abnormalnost. *Array* analiza je rađena primenom 244K i 4x180K platformi,

koje su četiri odnosno tri puta veće rezolucije u odnosu na rezoluciju platforme koju smo mi primenjivali, pri čemu je kod 37/55 (67,3%) ispitanika utvrđeno prisustvo CNV. Među ispitanicima sa detektovanim CNV njih 29/37 (78,4%) je imalo detektovane CNV koje se dovode u vezu sa nastanakom USM (Syrrou *et al.*, 2013). Geng i saradnici su *array* tehnologiju baziranu na primeni 244K, 4x180K, SNP+CGH *Affymetrix HD array* platformi primenili kod 514 ispitanika sa sindromskim i nesindromskim tipovima USM. Stopa detekcije patogenih CNV kod ispitanika sa izolovanim USM je iznosila 4,37%, a stopa detekcije patogenih i verovatno patogenih CNV 9,3%. Stopa detekcije patogenih varijanti među ispitanicima sa sindromskim USM je iznosila 14,17%, dok je stopa detekcije patogenih i verovatno patogenih varijanti iznosila 20,6% (Geng *et al.*, 2014). Primenom hromozomskog *microarray*-a Molck i saradnici su detektovali CNV kod 78 ispitanika sa USM i ekstrakardijalnim anomalijama kod kojih je prethodno FISH/MLPA analizom isključeno prisustvo delecije regiona 22q11.2. Hromozomski *microarray* je rađen uz pomoć visokorezolucione platforme *Affymetrix HD Chip*, a stopa detekcije patogenih CNV je iznosila 10% (Molck *et al.*, 2016). Buckley i saradnici su retrospektivno analizirali stopu detekcije genomskih abnormalnosti kod 537 odojčadi sa USM kojima je rađena kardiohirurška operacija tokom prve godine života, primenom analize kariotipa, FISH analize (primenom proba za hromozomske regione 22q11.2 i 7q11.23) i *array* analize. Analiza kariotipa je urađena kod 33% ispitanika, FISH analiza kod 21%, a *array* kod 31% ispitanika, pri čemu je kod 56% ispitanika istovremeno urađeno više genetičkih analiza. *Array* analiza je rađena pomoću platforme koja sadrži 800 000 proba, što je 13 puta više nego platforma koju smo mi koristili, a stopa detekcije patogenih CNV je iznosila 14% (Buckley *et al.*, 2014). Bachman i saradnici su kod 46 odojčadi sa USM hospitalizovane na Odeljenju intenzivne nege primenom *array* tehnologije (135K *array* platforma) patogene varijante detektovali kod 26,1% ispitanika (Bachman *et al.*, 2013). Thienpont i saradnici su kod 60 pacijenta sa USM, ekstrakardijalnim malformacijama i fenotipom koji ukazuje na hromozomske aberacije primenom 1 M *array* platforme visoke rezolucije detektovali CNV koje nisu prisutne u zdravoj populaciji kod 30% ispitanika (Thienpont *et al.*, 2007). Shansen i saradnici su retrospektivno analizirali stopu detekcije patogenih varijanti kod odojčadi sa USM kod kojih je urađen SNP *array* visoke rezolucije. U istraživanje je uključeno 297 ispitanika, a stopa detekcije patogenih i VUS varijanti je 25,6% (Shansen *et al.*, 2018). Wu i saradnici su kod 164 pacijenata sa USM sa ili bez dodatnih anomalija, koji su imali normalan rezultat kariotipa primenom *array* tehnologije visoke rezolucije, patogene varijante detektovali kod 27,9% ispitanika, a VUS varijante kod 2,9% ispitanika. Stopa detekcije patogenih varijanti kod ispitanika sa nesindromskim USM je

iznosila 17,9%, a kod ispitanika sa sindromskim USM 33,8% (Wu *et al.*, 2017). S obzirom da su sve prethodno objavljene studije imale drugačiji dizajn od naše, direktno poređenje dobijene stope detekcije CNV primenom hromozomskog *microarray*-a u našoj studiji sa literaturnim podacima nije moguće. Ipak, naši rezultati ukazuju da i primena 60K *array* platforme koja je znatno niže rezolucije od rezolucija platformi koje su primenjivane u objavljenim studijama može da bude dobar izbor za primenu kod pacijenata sa kompleksnim USM.

Literaturni podaci ukazuju da ekstrakardijalne malformacije kod pacijenata sa kritičnim USM mogu biti povezane sa povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta kod ove grupe pacijenata. Naime, u studiji Bakera i saradnika, koja se bazirala na utvrđivanju prisustva ekstrakardijalnih malformacija kod pacijenata sa kritičnim USM uzrastne starosti do godinu dana, je pokazano da u grupi prevremeno rođenih ispitanika postoji statistički značajna povećana verovatnoća za prisustvo anomalija bubrega kao i intrakranijalnih abnormalnosti. Dodatno, pokazano je da među pacijentima koji su imali intrakranijalne abnormalnosti, postoji povećan trend stope mortaliteta, ali statistička značajnost nije utvrđena (Baker *et al.*, 2012). Naša studija je imala za cilj da utvrdi da li kod novorođenčadi sa kritičnim USM postoji statistički značajna korelacija između detektovanih genomskih abnormalnosti i prisustva ekstrakardijalnih malformacija kao i letalnog ishoda ispitanika. Međutim, statističkom analizom nije utvrđena statistički značajna korelacija između pomenutih parametara. U literaturi se mogu naći još dva istraživanja sa ovakvim rezultatima. Buckley i saradnici su među odojčadima sa USM koja je zahtevala kardiohirurške intervencije u toku prve godine života, uočili povećan trend patoloških rezultata genetičkih testiranja (FISH, hromozomski *microarray*), u grupi pacijenata sa detektovanim ekstrakardijalnim malformacijama, ali statistički značajnu korelaciju nisu utvrdili (Buckley *et al.*, 2014). Takođe, Ahrens-Nicklas i saradnici nisu utvrdili statistički značajnu korelaciju između prisustva ekstrakardijalnih malformacija i prisustva genomskih abnormalnosti kod odojčadi sa USM hospitalizovane na kardiološkoj intenzivnoj nezi (Ahrens-Nicklas *et al.*, 2016).

Ranije sprovedene studije pokazuju da prisustvo facijalne dismorfije kod pacijenata sa USM povećava verovatnoću za postavljane genetičke dijagnoze. Ahrens-Nicklas i saradnici su u svojoj studiji utvrdili statistički značajnu korelaciju između prisustva facijalne dismorfije i stope detekcije genomskih abnormalnosti kod odojčadi sa USM hospitalizovane na kardiološkoj intenzivnoj nezi. Takođe, pokazali su da prisustvo facijalne dismorfije u njihovoj kohorti povećava verovatnoću za postavljanje genetičke dijagnoze sedam puta (Ahrens-

Nicklas *et al.*, 2016). U našem istraživanju nije utvrđeno prisustvo statistički značajne korelacije između prisustva facijalnih dismorfizama i detektovanih varijanti primenom MLPA analize. Razlike u dobijenim rezultatima se mogu objasniti različitim metodološkim pristupima. Studija Ahrens-Nicklas i saradnika nije bila fokusirana samo na pacijente novorođenačkog uzrasta, već je uključila pacijente starosti do godinu dana, a uz to je i broj ispitanika bio veći u odnosu na našu kohortu. Zatim, njihova studija nije bila fokusirana samo na submikroskopske genomske abnormalnosti, već su analizirane i hromozomske abnormalnosti vidljive na nivou svetlosnog mikroskopa (trizomije hromozoma 21, 13 i 18 i druge vijabilne hromozomske alteracije), tako da su primenjivana i dodatna genetička testiranja za njihovu detekciju. Iako naši rezultati statističke analize nisu ukazali na prisustvo statistički značajne korelacije, treba imati u vidu da je dobijena granična p vrednost za korelaciju major kraniofacijalnih dismorfizama i patoloških rezultata MLPA analize ($p=0,049$; 80% vs. 20%) (Tabela 11). Dobijena p vrednost se ne može smatrati statistički značajnom, jer je samo kod dvoje ispitanika koji su imali kraniofacijalne dismorfizame utvrđeno prisustvo patoloških rezultata MLPA analize. Ali, izračunata p vrednost ukazuje da prisustvo kraniofacijalne dismorfije kod novorođenčadi sa kritičnim USM ima tendenciju da poveća verovatnoću za detekciju genomske abnormalnosti. Za potvrdu ovakve pretpostavke bi trebalo uraditi istraživanje koje bi uključilo veći broj ispitanika.

Analizirajući tipove USM naših ispitanika, utvrđeno je da najveći broj njih (42%) ima konotrunkalne USM. U ovoj grupi ispitanika, kao i kod ispitanika sa septalnim defektima utvrđena je najveća stopa detekcije patogenih/verovatno patogenih varijanti. Slični rezultati su dobijeni i u prethodno sprovedenim istraživanjima. U studiji koju su sproveli Ahrens-Nicklas i saradnici, ispitanici sa konotrunkalnim USM su takođe bili najbrojniji (47%). Najveći broj patoloških rezultata sprovedenih genetičkih testiranja je detektovan kod ispitanika sa septalnim defektima (Ahrens-Nicklas *et al.*, 2016). Buckley i saradnici su kod odojčadi koja su zahtevala kardiohirurške intervencije u toku prve godine života, najveći broj submikroskopskih genomske abnormalnosti detektovali kod ispitanika sa konotrunkalnim i septalnim defektima (Buckley *et al.*, 2014). Ipak, rezultati naše ali i prethodno objavljenih studija pokazuju da je visoka stopa detekcije patogenih varijanti i među drugim tipovima USM (Tabela 10). Zbog toga bi genetička ispitivanja trebalo sprovesti kod sve novorođenčadi sa kritičnim USM.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Miletic A, Ruml Stojanovic J, Parezanovic V, Rsovac S, Drakulic D, Soldatovic I, Mijovic M, Bosankic B, Petrovic H, Borlja N, Milivojevic M, Marjanovic A, Brankovic M, Cuturilo G. **Genetic evaluation of newborns with critical congenital heart defects admitted to the intensive care unit.** Eur J Pediatr. 2021; 180(10):3219-3227. doi: 10.1007/s00431-021-04097-w. M22; IF: 3.152.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Detekcija i karakterizacija genomskih abnormalnosti kod novorođenčadi sa kritično teškim urođenim srčanim manama“ Aleksandre Miletić, kao prvi ovakav rad u našoj zemlji predstavlja originalni naučni doprinos koji je doprineo kako unapređenju dijagnostike tako i razumevanju genetičke etiologije USM. Rezultati ovog istraživanja su doprineli saznanju o distribuciji učestalosti genomskih varijanti koje uzrokuju nastanak kompleksnih USM u našoj populaciji, a analiza detektovanih varijanti i kliničke slike ispitanika je doprinela boljem razumevanju korelacije genotipa i fenotipa čime su upotpunjena dosadašnja naučna saznanja. Dodatno, dobijeni rezultati stope detekcije patoloških rezultata MLPA analizom, primenom kombinacije P250 i P311 MLPA kitova, kod novorođenčadi sa kritično teškim USM su prvi put objavljeni u literaturi. Ovi rezultati su i od praktičnog značaja za laboratorije koje primenjuju MLPA tehnologiju, jer stopa detekcije patoloških rezultata zavisi od odabira MLPA kitova kao i od selekcije pacijenata. Takođe, u ovoj studiji su detektovane varijante u *DNAH9* genu koje su po prvi put opisane u literaturi, što je doprinelo tumačenju uloge *DNAH9* gena u nastanku primarne cilijarne diskinezije (Loges *et al.*, 2018).

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno prikazani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Aleksandre Miletić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.06.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivana Novaković

Prof. dr Milan Đukić

Prof. dr Ivana Kavečan

Mentor:

Prof. dr Goran Čuturilo

Komentor:

Prof. dr Vojislav Parezanović
