

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VI редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 11.04.2023. године, на основу молбе ментора, проф. др Иване Новаковић, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду и доц. др Милице Кецкаревић Марковић, доцента Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Ане С. Марјановић, истраживача сарадника Медицинског факултета Универзитета у Београду, под насловом: „ Заступљеност експанзија хексануклеотидних поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код различитих неуродегенеративних болести“, у саставу: проф. др Елка Стефанова, редовни професор Медицински факултет, Универзитет у Београду, проф. др Зорица Стевић, редовни професор Медицински факултет, Универзитет у Београду, проф. др Душан Кецкаревић, ванредни професор Биолошки факултет, Универзитет 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 Ане С. Марјановић под насловом „Заступљеност експанзија хексануклеотидних поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код различитих неуродегенеративних болести“ представља оригиналан научни рад чији је циљ анализа GGGGCC поновака код различитих неуродегенеративних обољења.

Ова докторска дисертација садржи 125 страна, 39 табела, 23 слике, укључујући прилоге, 20 графикона и структурирана је на следећи начин:

-Уводне стране садрже: Насловну страну на српском и енглеском језику, Податке о менторима и члановима комисије, Захвалницу, Сажетак на српском и енглеском језику са наведеним кључним речима, Садржај (3 стране које нису нумерисане).

-Текст по поглављима (6 поглавља): **Увод** (1-16. страна), **Циљеви** (страна 17), **Материјал и методе** (18-36. страна), **Резултати** (37-65. страна), **Дискусија** (66-80. страна) и **Закључци** (81-82. страна).

-Литература (373 референце од 83-113. страна)

-Прилози (114-125. страна)

-Биографија аутора (страна није нумерисана)

-Приложене изјаве: Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и Изјава о коришћењу (4 стране које нису нумерисане).

Анализа докторске дисертације

Поглавље **Увод** састоји се од три поднаслова. Први поднаслов садржи седам делова у којима су изнета досадашња сазнања о гену *C9orf72* и његовом клиничком значају. У првом делу дат је хронолошки приказ истраживања која су довела до открића гена *C9orf72* као и опис структуре и позиције самог гена, док су у другом делу представљена истраживања о функцији насталог протеина *C9orf72*. Трећи део описује клиничко-генетички значај GGGGCC експанзија у коме су изнета досадашња сазнања о величини поновака и њиховом клиничком значају. У четвртном делу говори се о пенетрантности и експресивности GGGGCC експанзија са освртом на комплексност фенотипског испољавања. У петом делу су изнети основни епидемиолошки подаци о учесталости GGGGCC експанзија у различитим популацијама, као и учесталост код различитих неуродегенеративних обољења. Шести део даје приказ предложених молекуларних механизма патогенезе GGGGCC експанзија који обухватају хаплоинсуфицијенцију и добијање нове функције РНК. У седмом делу изнета су истраживања о генетичким и епигенетичким модификаторима GGGGCC експанзија у гену *C9orf72*. У оквиру другог поднаслова описане су главне клиничке карактеристике обољења са преобладајућом моторним поремећајима (амиотрофична латерална склероза (АЛС), болест слична Хантингтоновој болести, мултипла системска атрофија (МСА), прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП)). Трећи поднаслов садржи главне клиничке карактеристике обољења са преобладајућом когнитивно-бихејвиоралним поремећајима

(благи когнитивни поремећај (БКП), фронтотемпорална деменција (ФТД), Алцхајмерова болест (АБ), атипична деменција).

У поглављу **Циљеви рада** на основу предмета истраживања, који обухвата анализу GGGGCC поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код неколико неуродегенеративних обољења, постављени су следећи циљеви:

1. Утврђивање учесталости и дистрибуције GGGGCC поновака као и присуства експанзија код болесника са територије Србије са амиотрофичном латералном склерозом, болешћу сличној Хантингтоновој болести, мултиплом системском атрофијом, прогресивном супрануклеарном парализом, благим когнитивним поремећајем, фронтотемпоралном деменцијом, Алцхајмеровом болешћу и атипичном деменцијом.
2. Детаљна клиничка карактеризација болесника са детектованим GGGGCC експанзијама.
3. Испитивање корелације величине поновака и одређених клиничких параметара код болесника са детектованим GGGGCC експанзијама као и код болесника без детектованих GGGGCC експанзија.
4. Формулисање препорука за генетичко тестирање болесника на присуство GGGGCC експанзије у популацији Србије.

Поглавље **Материјал и методе** садржи два поднаслова. У првом поднаслову, који има два дела, дате су информације о прикупљеним подацима од испитаника. Први део се односи на болеснике и чланове породице. У студију је укупно укључено 1052 болесника у периоду од 2008-2021. године. Болесници са мутацијама у другим генима били су укључени у скрининг одређивања величине броја поновака међу различитим обољењима. Наведен је број болесника распоређен по клиничким дијагнозама и према полу у оквиру сваког обољења. Такође, укупно 5 испитаника је тестирано пресимптоматски. Сви болесници који су укључени у истраживање су писмено и усмено информисани о циљевима истраживања и потписали су информисани пристанак за учешће у студији. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Универзитетског Клиничког центра

Србије (одлука број 402/5 од 30.01.2020.). Такође, у овом делу изнети су критеријуми на основу којих су постављане клиничке дијагнозе. За сваког болесника документована је старост на почетку болести. За болеснике са амиотрофичном латералном склерозом прикупљени су и додатни подаци у односу на облик почетка болести (спинални, булбарни или респираторни). За сваког болесника укљученог у истраживање прикупљени су и доступни подаци о породичној анамнези. Код болесника са преобладајућим моторним поремећајима породична анамнеза је подељена у три групе: позитивна породична анамнеза, негативна породична анамнеза или непозната породична анамнеза, док су код болесника са дијагнозом АЛС у оквиру позитивне породичне анамнезе разликоване четири поткатегорије (позитивна породична анамнеза на АЛС, деменције, Паркинсонову болест и психијатријске тегобе). Приликом категоризације породичне анамнезе код болесника из групе обољења са преобладајућим когнитивно-бихејвиоралним поремећајима коришћена је модификована скала 1-4 према Голдману и Беку, а додатно је укључено и присуство психијатријских тегоба код чланова породице. Процена когнитивног статуса код болесника са преобладајућим когнитивно-бихејвиоралним поремећајима вршена је помоћу мале скале за процену менталног статуса. За потребе молекуларно-генетичке анализе сваком болеснику је пунктирано до 10мл венске крви у вакутајнере у којима се налазио антикоагуланс ЕДТА или натријум цитрат. Прибављени узорци су чувани на +4°C до тренутка изолације молекула ДНК, а након тога су складиштени на -20°C у Лабораторији за генетичку и молекуларну дијагностику неуролошких болести на Клиници за Неурологију, УКЦС.

Други део односи се на контролну групу која је укључивала 96 испитаника који су прегледани од стране неуролога и нису имали неуролошких тегоба. Породична анамнеза ових испитаника била је категорије 4 према модификованом Голдмановом скору. Код испитаника су документовани подаци о полу и старости у тренутку узорковања крви за генетичке анализе.

Други поднаслов се односи на примењене молекуларно-генетичке методе које су коришћене приликом израде дисертације. Величина *C9orf72* алела је груписана у три категорије: нормалним алелима су се сматрали алели који су имали мање од 20 поновака; поновци 20-29 су сматрани интермедијерном величином поновака, док су се поновци од величине 30 и преко сматрани патогеним. Описане су методе изолације молекула ДНК

помоћу комерцијалног кита и методом изољавања, као и метода одређивања концентрације изоловане ДНК. За амплификацију жељеног региона коришћене су методе ПЦР-а (класичан ПЦР и *repeat-primed*) који су праћени фрагментном анализом на аутоматском секвенатору. Описана је метода *Small-pool* ПЦР анализе која је претходила *Southern blot* хибридизацији, чији су кораци детаљно описани. Статистичка анализа резултата обухватила је методе дескриптивне статистике као и параметријске и непараметријске статистичке тестове. ANOVA тест је коришћен за поређење између више група. За анализу континуираних варијабли коришћена је анализа варијансе, док је за анализу категоријских варијабли коришћен Хи квадрат тест. Као статистички значајна вредност коришћена је $p < 0.05$. Асоцијација величине поновака са другим варијаблама код болесника код којих није регистровано присуство експанзије обухватала је анализу четири варијабле поновака (мањи алел, већи алел, разлика у величини алела и збир поновака на оба алела) и вршена је Пирсоновим коефицијентом корелације и употребом т-теста. Величина поновака 20-29 за варијаблу већи алел изостављена је из анализе. Код болесника са регистрованом експанзијом поновака уведена је варијабла *Blot max* која представља највећу вредност од свих добијених трака *Southern blot* методом. Анализа корелације рађена је Спирмановим коефицијентом корелације, док је анализа категоријских варијабли и броја поновака вршена употребом Median теста и Mann-Whitney теста.

Поглавље **Резултати** обухвата четири поднаслова у којима су представљени добијени резултати, уз графичке и табеларне приказе са објашњењима. Први поднаслов садржи четири дела у којима су приказани резултати из групе обољења са преобладајућим моторним поремећајима. У првом делу анализирани су болесници са дијагнозом амиотрофичне латералне склерозе и укупно је регистрован 31 болесник који је био носилац хетерозиготне експанзије хексануклеотидних поновака у гену *C9orf72*. Међу болесницима са експанзијом регистрован је један болесник који је имао интермедијерни број поновака на краћем алелу (22 поновка). У анализираној кохорти регистрован је и један болесник који је био носилац интермедијерне величине поновака на дужем алелу (26 поновака). Такође, један болесник носилац експанзије био је и носилац две несинонимне варијанте, обе у хетерозиготном статусу, једна у гену *ANG:c.122A>T, p.K17I*, а друга у гену *FUS:c.1550A>C, p.H517P*. У оквиру величине нормалних алела највећу заступљеност

су имали алели са 2, 5 и 8 поновака. Поређењем клиничко-демографских карактеристика болесника са регистрованој експанзијом у гену *C9orf72* и болесника без ње, уочено је да су болесници носиоци експанзије имали статистички значајније присуство фронтотемпоралне деменције и позитивне породичне анамнезе са проширеним фенотипом. Између ове две анализиране групе није уочена значајна разлика у годинама на почетку болести, заступљености спиналног и булбарног фенотипа као ни у заступљености полова. Међу АЛС болесницима који су били носиоци експанзије није уочена значајна разлика у старости почетка болести између полова, као ни између спиналног и булбарног фенотипа. Код болесника који нису били носиоци експанзије у гену *C9orf72*, запажена је статистички значајно већа вредност медијане мањег алела у групи која је имала позитивну породичну анамнезу на АЛС, АЛС и деменцију и деменцију, док је код болесника носилаца експанзије у групи са позитивном породичном анамнезом на АЛС уочена значајно већа вредност *Blot max* параметра. Друге значајне корелације са испитиваним клиничко-демографским параметрима нису уочене код обе групе.

У другом делу приказани су резултати анализиране групе болесника са дијагнозом болести сличне Хантингтоновој болести и није регистровано присуство експанзије у гену *C9orf72*. Регистрована су два болесника која су били носиоци интермедијерне величине поновака на дужем алелу (23 и 27 поновка). У оквиру величине нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака. У анализираној групи није уочена значајна повезаност величине поновака и испитиваних клиничко-демографских карактеристика.

Трећи део приказује резултате добијене уз групе болесника са дијагнозом мултипле системске атрофије. У анализираној групи није регистровано присуство експанзије у гену *C9orf72*, док су у оквиру величине нормалних алела највећу заступљеност имали алели са 2, 5 и 8 поновака. Такође, није уочена значајна повезаност величине поновака са испитиваним клиничко-демографским карактеристикама.

У четвртном делу су приказани резултати анализиране групе болесника са дијагнозом прогресивне супрануклеарне парализе. У овој групи није забележено присуство експанзије у гену *C9orf72*. Регистрован је један болесник који је био носилац интермедијерне величине поновака на дужем алелу (25 поновака). Међу групом нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 5 и 8 поновака. Такође, у групи болесника са

позитивном породичном анамнезом је уочено да је збир поновака на оба алела био значајно већи. Друга значајна повезаност величине поновака и испитиваних клиничко-демографских карактеристика није уочена.

Други поднаслов садржи четири дела у којима су изнети добијени резултати из групе болесника са предоминантно когнитивно-бихејвиоралним поремећајима. У првом делу су представљени резултати анализираних групе болесника са благим когнитивним поремећајем. У оквиру групе није регистровано присуство експанзије у гену *C9orf72*. Међу групом нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака. Такође, у групи није забележена значајна повезаност величине поновака и испитиваних клиничко-демографских карактеристика.

Други део садржи резултате групе болесника са дијагнозом фронтотемпоралне деменције. У групи је регистровано присуство експанзије у гену *C9orf72* код 9 болесника као и један болесник који је имао интермедијерну величину поновака на дужем алелу (24 поновка). У оквиру групе нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака. Запажено је да су болесници носиоци експанзије имали значајно ранији почетак болести, значајно чешће присуство позитивне породичне анамнезе као и чешће присуство амиотрофичне латералне склерозе у односу на болеснике који нису били носиоци експанзије. Међу болесницима носиоцима експанзије у гену *C9orf72* није уочена значајна разлика у старости на почетку болести међу половима. Код болесника који нису били носиоци експанзије у гену *C9orf72* запажена је негативна корелација величине поновака са годинама на почетку болести. Друге значајне корелације са испитиваним клиничко-демографским параметрима нису уочене. Код болесника носилаца експанзије у гену *C9orf72* повезаност величине поновака и испитиваних клиничко-демографских карактеристика није уочена.

У трећем делу су приказани добијени резултати анализираних групе болесника са дијагнозом Алцхајмерове болести. У датој групи није забележено присуство експанзије у гену *C9orf72*. Регистрован је један болесник који је био носилац интермедијерне величине поновака на дужем алелу (28 поновака). У оквиру величина нормалних алела, највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака. У овој групи нису показане значајне корелације величине поновака са испитиваним клиничко-демографским карактеристикама.

Четврти део садржи резултате добијене у групи болесника са атипичном деменцијом где су регистрована два болесника са експанзијом у гену *C9orf72*. У оквиру групе нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 5 и 8 поновака. Код болесника који нису били носиоци експанзије нису регистроване значајне корелације величине поновака и испитиваних клиничко-демографских карактеристика.

Трећи поднаслов приказује издвојене резултате групе болесника са преклапајућим фенотипом АЛС/ФТД и ФТД/АЛС, а који су раније споменути у претходним деловима. Присуство експанзије у гену *C9orf72* је регистровано код укупно 7 болесника. У оквиру групе нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака. Поређењем болесника који су били носиоци експанзије у гену *C9orf72* са болесницима који нису били носиоци експанзије нису запажене значајне разлике у испитиваним клиничко-демографским карактеристикама. Међу болесницима са преклапајућим фенотипом који су били носиоци експанзије није уочена значајна разлика у старости почетка болести између полова, као ни између спиналног и булбарног фенотипа. Значајне корелације величине поновака са испитиваним клиничко-демографским карактеристикама нису уочене код болесника који нису били носиоци експанзије у гену *C9orf72*, као ни код носилаца експанзије.

У четвртом поднаслову су приказани резултати добијени у контролној групи. У анализираној групи није регистровано присуство експанзије у гену *C9orf72*. У оквиру групе нормалних алела највећу заступљеност су имали алели са 2, 8 и 5 поновака, док је највећи регистровани број поновака износио 17.

У поглављу **Дискусија**, које садржи пет подналова, кандидат добијене резултате из ове тезе критички разматра и упоређује са доступним подацима из литературе. У првом поднаслову, који садржи три дела, појашњени су добијени резултати из групе обољења са преобладајућим моторним поремећајима, при чему је засебно дат заједнички осврт на клиничко-генетичке корелације величине поновака у овој групи обољења. Исти принцип разматрања добијених резултата примењен је и у другом поднаслову који се односи на групу болесника са когнитивно-бихевиоралним поремећајима подељеним у четири дела. У трећем поднаслову, који садржи један део, дискутовани су резултати добијени у групи болесника са преклапајућим фенотипом АЛС/ФТД и ФТД/АЛС. У четвртом поднаслову дискутовани су добијени резултати код интермедијерне величине поновака, док су у

петом поднаслову дискусије на основу добијених резултата из дисертације, изнете препоруке за генетичко тестирање на присуство експанзије у гену *C9orf72* код испитиваних обољења у популацији Србије.

У поглављу **Закључци** сумирани су приказани добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације. На основу постављених циљева у овом истраживању и добијених резултата кандидаткиња изводи следеће закључке:

1. Утврђено је присуство експанзија GGGGCC поновака у гену *C9orf72*, као и дистрибуција учесталости код неекспандованих алела код неколико група болесника са обољењима из спектра болести са преобладајућим моторним и преобладајућим когнитивно-бихејвиоралним поремећајима у популацији Србије, као и дистрибуција учесталости неекспандованих алела у групи контрола:
 - Присуство хетерозиготне експанзије у гену *C9orf72* регистровано је код 31/383 (8,09%) болесника са дијагнозом амиотрофичне латералне склерозе, 9/129 (6,98%) болесника са фронтотемпоралном деменцијом, те код 2/49 (4,08%) болесника са атипичном деменцијом;
 - Утврђена учесталост експанзија код болесника са АЛС је у складу са подацима из литературе, док је учесталост експанзија код ФТД случајева нижа;
 - Код болесника са АЛС и ФТД преклапајућим фенотипом, хетерозиготна експанзија у гену *C9orf72* регистрована је код 7/22 болесника (31,82%) и у сагласности је са учесталошћу у другим популацијама као и са свеукупном учесталошћу код ових болесника;
 - Присуство експанзије у гену *C9orf72* није регистровано у кохортама болесника са болести сличној Хантингтоновој болести, МСА, ПСП, БКП, АБ као ни код здравих контрола;
 - Код једног АЛС носиоца експанзије на краћем алелу регистрована је интермедијерна величина GGGGCC поновака;
 - Регистровано је укупно шест болесника који су били носиоци интермедијерне величине поновака на дужем алелу (1/383 (0,26%) код АЛС, 2/80 (2,5%) код ХБ сличних болесника, 1/73 (1,37%) код ПСП, 1/129 (0,78%) код ФТД и 1/176 (0,57%) код болесника са АБ) као и (3/5 (60%) асимптоматска носиоца

интермедијерне величине поновака на дужем алелу, док ни код једног контролног узорка није утврђено присуство алела интермедијерне величине;

- Највећу учесталост у оквиру групе нормалних алела код свих група болесника и контрола имали су алели са 2, 5 и 8 поновака;
- Један носилац експанзије у АЛС групи био је и носилац две несинонимне варијанте, обе у хетерозиготном статусу, једна у гену *ANG*:c.122A>T, p.K17I, а друга у гену *FUS*:c.1550A>C, p.H517P.

2. Поређењем групе болесника са присуством експанзија у гену *C9orf72* и без ње, према дијагнози, изведени су следећи закључци:

- У АЛС групи код носилаца забележено је чешће присуство позитивне породичне анамнезе као и присуство ФТД-а;
- У ФТД групи носиоци експанзије имали су значајно ранији почетак болести, чешће присуство позитивне породичне анамнезе као и присуство симптома АЛС-а.

3. Код носиоца експанзије у гену *C9orf72*, груписано према дијагнози, изведени су следећи закључци:

- У АЛС групи код 32% носилаца експанзије забележена је позитивна породична анамнеза, код 61% негативна, код 45% болесника регистрована је егзекутивна дисфункција, а код 16% ФТД;
- У ФТД групи код 78% регистрована позитивна породична анамнеза, код 22% негативна, код 22% забележен је преклапајући фенотип са АЛС; забележено је присуство бихејвиоралних измена као и преклапајућих фенотипова;
- Код носилаца експанзије са атипичном деменцијом забележено је присуство аграматизма, апраксије, проблеми са говором, знаци спиноцеребеларне атаксије, дизартрије и дисфагије.

4. На основу резултата корелације величине GGGGCC поновака и клиничких параметара изведени су следећи закључци:

- Асоцијација величине *C9orf72* поновака са породичном анамнезом регистрована је у групи болесника са ПСП, код АЛС болесника без експанзије у гену *C9orf72* као и код АЛС болесника носилаца експанзије;

- Код ФТД болесника без експанзија у гену *C9orf72* уочена је негативна корелација величине поновака и година на почетку болести.
5. На основу свих резултата произилазе следеће препоруке за генетичко тестирање:
- Генетичко тестирање на присуство експанзија у гену *C9orf72* потребно је радити у оквиру стандардне дијагностичке процедуре код болесника са дијагнозом АЛС и ФТД, посебно ФТД раног почетка, као и код болесника са присуством деменције раног почетка атипичног клиничког тока и присуством позитивне породичне анамнезе;
 - Код болесника са фенокопијом ХБ, МСА, ПСП, БКП и АБ индикатор за генетичко тестирање треба да буде присуство позитивне породичне анамнезе, посебно АЛС и ФТД, као и потврђено присуство експанзије код сродника.

Поглавље **Литература** садржи листу 373 библиографске референце адекватно цитиране и наведене у докторској дисертацији.

Поглавље **Прилози** садржи два Прилога. У Прилогу 1 дата је дозвола Етичког одбора Универзитетског Клиничког центра Србије, док Прилог 2 садржи приказе соматске нестабилности експанзије у гену *C9orf72* добијене *Southern blot* методом.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Marjanović A, Dobričić V, Ječmenica Lukić M, Stanković I, Milićević O, Dragašević Mišković N, Branković M, Janković M, Novaković I, Svetel M, Stefanova E, Kostić V. *C9ORF72* repeat expansion is not associated with atypical parkinsonism in the Serbian population. *Genetika*, 2022; 54 (3): 1313-1330. DOI:10.2298/GENSR2203313M

M23: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0534-00122203313M>

2. Marjanovic A, Palibrk A, Dobricic V, Milicevic O, Brankovic M, Viric V, Drinic A, Mandic Stojmenovic G, Jankovic M, Basta I, Peric S, Novakovic I, Stefanova E, Stevic Z. *C9orf72* genetic screening in amyotrophic lateral sclerosis patients from Serbia. *Genetika*, 2023; 55 (1): 1-19. *In press*

Потврда о финалном прихватању рада дата је као Прилог овог извештаја.

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Marjanović A**, Palibrk A, Branković M, Janković M, Dobričić V, Novaković I, Stević Z. Clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a *C9orf72* repeat expansion. ENCALS Meeting Virtual, 12-14 May 2021. Book of Abstracts:51-51. **M34**

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Ане С. Марјановић, број индекса Б3022/2015 послата је 03.05.2023. на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности достављен је истог дана. На основу извештаја који је добијен анализом докторске дисертације Ане Марјановић под насловом „Заступљеност експанзија хексануклеотидних поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код различитих неуродегенеративних болести” коришћењем програма iThenticate, добијен је индекс сличности који износи 4%. Увидом у извештај утврђено је да је добијен степен подударности претежно последица навођења научних звања и афилијација чланова комисије, коришћења стручних израза и назива гена, генетичких варијанти, реagensа, као и навођења референци у самом тексту.

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, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Комисија сматра да докторска дисертација „Заступљеност експанзија хексануклеотидних поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код различитих неуродегенеративних болести“ кандидаткиње **Ане С. Марјановић**, представља оригинални научни рад у коме је утврђено присуство експанзија хексануклеотидних поновака у гену *C9orf72* код обољења са доминантно моторним и доминантно когнитивно-бихејвиоралним поремећајима, те је дат приказ дистрибуције учесталости неекспандованих алела у популацији Србије. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације истичу значај тестирања болесника на присуство експанзија у гену *C9orf72* код болесника са амиотрофичном латералном склерозом, фронтотемпоралном деменцијом, преклапајућим фенотипом амиотрофичне

латералне склерозе и фронтотемпоралне деменције, као и код болесника са деменцијом раног почетка и атипичног клиничког тока. У овој докторској дисертацији кандидаткиња је показала висок степен познавања научне проблематике, циљеви научног истраживања су јасно постављени и примењене су адекватне методе истраживања. Добијени резултати су у складу са постављеним циљевима, критички су дискутовани уз примену опсежне литературе и изведени закључци адекватно произилазе из добијених резултата. Добијени резултати поред научног имају и значајан клинички допринос јер на основу њих произилазе препоруке за генетичко тестирање болесника на присуство експанзија у гену *C9orf72* са различитим неуродегенеративним обољењима у популацији Србије. Резултати из ове докторске дисертације објављени су у два рада категорије M23, као и у једном конгресном саопштењу у коме је приказан део резултата код болесника са амиотрофичном латералном склерозом.

На основу укупне оцене докторске дисертације и досадашњег научног рада кандидаткиње, Комисија закључује да су постављени циљеви истраживања испуњени и предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета да прихвати овај извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације **Ане С. Марјановић под насловом „Заступљеност експанзија хексануклеотидних поновака у некодирајућем региону гена *C9orf72* код различитих неуродегенеративних болести“.**

КОМИСИЈА:

У Београду, 08.05.2023. године

др Елка Стефанова, редовни професор,
Медицински факултет, Универзитет у Београду

др Зорица Стевић, редовни професор,
Медицински факултет, Универзитет у Београду

др Душан Кецкаревић, вандредни професор,
Биолошки факултет, Универзитет у Београду