

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14/XV-3/3-AK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena uticaja genetičkih modifikatora na klinički tok Dišenove mišićne distrofije“

kandidata dr Ane Kosać, zaposlene u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vedrana Milić Rašić. Komentori su Prof. dr Dušanka Savić Pavićević i Doc. dr Ružica Kravljanac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Jasna Jančić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Martić Popović, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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 dr Ane Kosać napisana je na ukupno 84 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 7 tabela i 19 slika. Nepaginirani deo doktorske disertacije sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, zahvalnicu, biografiju kandidata, podatke o Komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu i u prilogu dva publikovana rada napisana na osnovu rezultata doktorata.

U **Uvodu** je navedena definicija Dišenove mišićne distrofije (DMD), dat je istorijski osvrt na prve opise bolesti. Etiopatogeneza oboljenja sagledana je kroz genetički okvir i procentualno učešće pojedinih tipova mutacija u kauzalnom *DMD* genu. Dat je opis strukture i značaja proteina distrofina, kao i njegovih izoformi. Opisani su dijagnostički kriterijumi za DMD i najčešći uzrast i načini prepoznavanja bolesti. Naveden je jasan sled genetičkog testiranja u cilju potvrde oboljenja. Opisane su situacije u kojima je biopsija mišića i dalje opravdana kod obolelih od DMD. Pored tipične kliničke slike, opisana je i moguća heterogenost, najčešće uniformnog toka, ovog oboljenja. Detaljno je navedena terapija za

DMD, kako simptomatska, na prvom mestu kortikosteroidna (KS), tako i kauzalna sa naznakom na novim terapijama prihvaćenim od strane regulatornih tela Sjedinjenih Američkih Država i Evropske Unije. Dat je osvrt na trenutnu poziciju genske terapije ovog oboljenja, kao i potencijalni značaj neonatalnog skrininga DMD. Definisani su geni modifikatori DMD, kao i TGF β signalni put u mišićima obolelih od DMD. Pojedinačno su opisana tri gena modifikatora, *SPPI*, *LTBP4* i *CD40*, kao i njihove varijante, čiji je efekat na klinički tok DMD ispitan u ovom istraživanju. U završnom delu uvoda opisan je značaj gena modifikatora DMD.

Ciljevi rada su precizno definisani. Podrazumevaju određivanje tipova mutacija u *DMD* genu, kao i izoformi distrofina i procenu njihovog uticaja na kliničku progresiju oboljenja, merenu kroz uzrast obolelih u vreme gubitka samostalnog hoda. Sledi određivanje učestalosti alela varijanti gena modifikatora DMD i ispitivanje pojedinačne i udružene povezanosti ovih varijanti sa progresijom oboljenja, kao i sa upotrebom KS terapije. Kao poslednji cilj navedeno je ispitivanje uticaja gena modifikatora na klinički tok kod pokretnih bolesnika tokom jednogodišnjeg praćenja.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sačinjena iz dva dela i sprovedena u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu i Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta “dr Vukan Čupić” u Beogradu. U prvom delu studije retrospektivno je sagledan efekat varijanti gena modifikatora na uzrast u vreme gubitka samostalnog hoda obolelih od DMD, pokretni bolesnici su bili cenzurisani za ovaj deo ispitivanja. U drugom, prospektivnom delu, procenjen je uticaj varijanti gena modifikatora DMD na motorna postignuća, merena šesto-minutnim testom hoda i skalom North Star Ambulatory Assesement (NSAA) kod pokretnih bolesnika tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici i njihovi roditelji/ staratelji su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. Detaljno su opisane molekularno genetičke analize, načnjene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta “dr Vukan Čupić” i Centru za humanu molekularnu genetiku Biološkog Fakulteta u Beogradu, i to: definisanje mutacije u *DMD* genu, određivanje izoformi distrofina i genotipizacija odabranih varijanti gena modifikatora. Analizirane varijante testirane su na Hardy Weinberg-ov ekvilibrijum. Analizama preživaljavanja ispitan je uticaj kortikosteroidne terapije, genotipova odabranih varijanti u genima modifikatorima i lokalizacije mutacije u *DMD* genu na uzrast u vreme gubitka hoda. Efekat jednog faktora na vreme gubitka hoda ispitan je koristeći Kaplan-Meier-ove krive i log-rank test; dok je efekat više varijabli procenjen primenom Cox regresione analize. Udruženi efekat gena modifikatora sagledan je kroz primenu klaster analize, koja je objašnjena u ovom poglavlju.

U poglavlju **Rezultati** izneti su detaljno originalni podaci dobijeni u ovom istraživanju, koji su sistematično prikazani u skladu sa zadatim ciljevima. Rezultati su podeljeni u sledeće odeljke: prvi, koji se tiče kliničkih karakteristika obolelih; drugi, u kojem su opisane mutacije u *DMD* genu, zahvaćene izoforme distrofina i prikazan je uticaj na klinički tok; treći i četvrti, koji se tiču učestalosti alela varijanti gena *SPPI*, *LTBP4* i *CD40* i njihove povezanosti sa uzrastom u vreme gubitka hoda; peti, u kojem je opisana udružena

povezanost varijanti navedenih gena sa progresijom oboljenja i šesti, koji se tiče uticaja varijanti gena modifikatora na motorna postignuća, merena testom NSAA i šesto-minutnim testom hoda, kod obolelih koji su pokretni tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 168 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Procena uticaja genetičkih modifikatora na klinički tok Dišenove mišićne distrofije“, autora dr Ane Kosać, utvrđeno ukupno podudaranje teksta iznosi 4%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18). Na osnovu iznetog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

U studiji je učestvovalo 95 bolesnika sa dijagnozom DMD, od kojih je KS terapija primenjena kod 76,84%. Oboleli koji su koristili KS terapiju izgubili su mogućnost hoda u srednjem uzrastu od 11,14 godina, dok su bolesnici koji nisu koristili ovu terapiju izgubili mogućnost hoda u srednjem uzrastu od 9,95 godina ($p=0,021$).

Spektar mutacija u *DMD* genu je bio sledeći: delecije 68,4%, duplikacije 9,5% i male mutacije 22,1%. Mutacije u *DMD* genu su bile proksimalne kod 42,1%, sa zahvaćenošću samo dugih izoformi distrofina Dp427 i Dp260 i distalne kod 57,9%, sa zahvaćenim i kraćim izoformama Dp140, Dp116, Dp71 i Dp40. Kada se posmatraju samo oboleli koji koriste KS terapiju, nije bilo razlike u srednjoj vrednosti uzrasta u vreme gubitka hoda između onih sa proksimalnim i distalnim mutacijama ($p=0,46$). Međutim, u grupi obolelih kod kojih nije primenjena KS terapija, oni sa distalnim mutacijama u *DMD* genu izgubili su kretanje ranije, ova razlika je dostigla statističku značajnost ($p=0,013$).

Učestalost ređih alela za analizirane varijante bila je u skladu sa uočenom učestalošću za evropsku (nefinsku) populaciju iz baze podataka genoma gnomAD r3.0. Izuzetak je bio ređi alel za *CD40* rs1883832, koji pokazuje frekvenciju od 0,33 u poređenju sa 0,276 u navedenoj bazi podataka.

Načinjena je stratifikacija nepokretnih bolesnika, prema dominantnom modelu za ređi G alel rs28357094 *SPP1* gena koji je genotipizovan kod 62 bolesnika. Bolesnici sa TT genotipom izgubili su sposobnost samostalnog kretanja u srednjem uzrastu od 10,94 godina, dok su bolesnici sa TG i GG genotipovima, izgubili pokretljivost u srednjem uzrastu od 10,62 godine. Iako su bolesnici nosioci ređeg G alela u rs28357094 *SPP1* gena nešto ranije gubili sposobnost samostalnog kretanja, ovim poređenjem nije dostignuta statistička značajnost na nivou cele grupe ispitanika ($p=0,32$). Ispitani *SPP1* genotipovi nisu imali uticaja na vreme gubitka sposobnosti samostalnog kretanja ni u grupi lečenih bolesnika KS terapijom ($p=0,79$) kao ni u grupi nelečenih ($p=0,69$).

Nepokretni bolesnici su stratifikovani prema dominantnom modelu za ređi alel T rs1883832 *CD40* gena koji je genotipizovan kod 64 bolesnika. Srednja vrednost uzrasta u vreme gubitka sposobnosti hoda kod bolesnika sa CC genotipom iznosila je 10,69 godina, dok je kod bolesnika sa CT i TT genotipovima bila 10,88 godina ($p=0,24$). Slično genotipu *SPP1*, ispitivani genotipovi *CD40* nisu imali uticaja na vreme gubitka sposobnosti samostalnog hoda kada se razmatraju ni u grupi lečenih bolesnika KS terapijom ($p=0,45$) niti u grupi nelečenih ($p=0,80$).

LTBP4 haplotip rs2303729-rs1131620-rs1051303-rs10880 je rekonstruisan kod 89 bolesnika, od kojih je 58 bilo nepokretno. Raspodela učestalosti posmatranih haplotipova bila je sledeća: VTTT 52,8%, IAAM 31,5%, IAAT 10,1%, ITTT 3,9%, VAAM 1,1% i VTMM 0,6%. Oboleli nosioci najmanje jednog IAAM haplotipa *LTBP4* gena nešto kasnije su gubili sposobnost samostalnog kretanja, ali bez statističke značajnosti na nivou cele grupe ispitanika ($p=0,61$). Nije pokazana razlika u srednjem uzrastu u vreme gubitka hoda prilikom stratifikacije bolesnika prema IAAM haplotipu i KS tretmanu.

Primenom Cox regresionog modela kortikosteroidna terapija je pokazala protektivni efekat ($HR=0,44$, $p=0,01$), dok je distalna lokalizacija mutacije u *DMD* genu značajno povećala rizik od ranijeg gubitka hoda ($HR=1,92$, $p=0,03$). Nije bilo značajnih efekata *SPP1* varijante ($HR=1,03$, $p=0,9$), *CD40* varijante ($HR=0,86$, $p=0,59$) i *LTBP4* haplotipa na uzrast u vreme gubitka hoda ($HR=0,72$, $p=0,25$). Ukupni model je pokazao trend ka značajnosti ($p=0,068$, konkordanca=0,64). U Cox regresionom modelu koji je uključivao termine interakcije, postojala je statistički značajna interakcija između KS terapije i distalne lokalizacije mutacije u *DMD* genu ($HR=0,21$, $p=0,02$).

Dobijeni klasteri (1 i 2) nisu pokazali značajnu razliku u distribuciji genotipova rs28357094 u *SPP1* genu prema dominantnom modelu. Međutim, postojala je statistički značajna razlika u distribuciji genotipa rs1883832 u *CD40* genu i *LTBP4* haplotipovima. Klaster 2 je imao pet puta manje genotipova rs1883832 sa *CD40* štetnim ređim alelom T i primećen je samo jedan slučaj bez IAAM haplotipa. Dobijeni klasteri (1 i 2) su se značajno razlikovali u distribuciji lokalizacije mutacije distrofina ($p=0,02$). Distalne mutacije u *DMD* genu su uočene tri puta ređe u klasteru 2, dok su oba klastera imala skoro jednak broj proksimalnih mutacija. Takođe, klaster 2 je imao tri puta manje bolesnika koji su izgubili mogućnost samostalnog hoda ranije od srednjeg uzrasta od 10,75 godina. Kada se poredi

distribucija stvarne starosti u vreme gubitka hoda između dva klastera, uočen je trend ka značajnosti ($p=0,06$).

U prospektivnom delu studije učestvovalo je 20 obolelih od DMD. Tokom perioda praćenja nosioci zaštitnog T alela u *SPPI* genu imali su promenu srednje vrednosti NSAA sa $23,7 \pm 8,0$ na $20,8 \pm 8,7$ (upareni t test za zavisne uzorke $p=0,007$), a nosioci TG/GG genotipova imali su promenu sa $23,0 \pm 8,5$ na $18,9 \pm 11,6$ (upareni t test $p=0,036$). Srednja vrednost promene u NSAA skor (nulta i procena nakon 12 meseci) kod obolelih nosioca zaštitnog T alela bila je $-2,9 \pm 3,0$, dok je kod nosioca TG/GG genotipova iznosila $-4,1 \pm 4,5$.

Tokom jednogodišnjeg praćenja nosioci ređeg T alela *CD40* gena imali su promenu srednje vrednosti NSAA sa $24,8 \pm 8,0$ na $22,1 \pm 9,4$ (upareni t test za zavisne uzorke $p=0,02$), dok su nosioci CC genotipa imali su promenu sa $20,3 \pm 7,6$ na $15,2 \pm 9,3$ (upareni t test $p=0,008$). Srednja vrednost promene u NSAA skor kod obolelih nosioca ređeg T alela bila je $-2,6 \pm 3,7$, dok je kod nosioca CC genotipa u rs1883832 *CD40* genu iznosila $-5,2 \pm 2,9$.

Nosioci makar jednog zaštitnog IAAM haplotipa imali su promenu jednogodišnje srednje vrednosti skora NSAA sa $28,4 \pm 5,3$ na $27,0 \pm 6,0$ (upareni t test za zavisne uzorke $p=0,092$). Oboleli u grupi bez ijednog zaštitnog IAAM haplotipa imali su promenu srednje vrednosti skora NSAA sa $20,2 \pm 8,0$ na $15,4 \pm 9,0$ (upareni t test $p=0,001$). Srednja vrednost promene u NSAA skor (nulta i procena nakon 12 meseci) kod obolelih nosioca zaštitnog IAAM haplotipa bila je $-1,4 \pm 2,0$, dok je kod bolesnika bez ijednog zaštitnog IAAM haplotipa iznosila $-4,8 \pm 3,9$.

D) Upporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ovo je prva analiza uticaja gentickih modifikatora, varijanti *SPPI*, *LTBP4* i *CD40* gena, u populaciji obolelih od DMD sprovedena u Srbiji. Kohorta obolelih koja je uključila 95 bolesnika, uporediva je sa kohortama drugih evropskih zemalja po udelu tipova mutacija u *DMD* genu i zahvaćenih izoformi distrofina, kao i po učestalosti varijanti ispitivanih genetičkih modifikatora DMD (Muntoni et al. 2003, Aartsma-Rus et al. 2006, Aartsma-Rus et al. 2016, Bladen et al. 2015, Bello et al. 2012, Pegoraro et al. 2011, Bello et al. 2015, van den Bergen et al. 2015). Takođe je opisana slična prevaga distalnih mutacija u *DMD* genu kao u italijanskoj kohorti i kooperativnoj međunarodnoj neuromišićnoj istraživačkoj grupi (Bello et al. 2015, Bello et al. 2020).

U studiji Chesshyre i saradnika srednji uzrast u vreme gubitka hoda bio je mlađi u grupi u kojoj nedostaju obe kraće izoforme distrofina 13 i 13,6 godina u poređenju sa grupom obolelih kojima nedostaje samo Dp427 koji su gubili sposobnost hoda u proseku sa 15,7 godina. Ipak ova razlika nije dostigla statističku značajnost (Chesshyre et al. 2022). U istraživanju u sklopu ove disertacije pokazan je sličan trend. Oboleli sa mutacijama u *DMD* genu koje su zahvatale duže izoforme distrofina - Dp427 i/ili Dp 260 su gubili sposobnost kretanja u kasnijem prosečnom uzrastu od 11,08 godina u odnosu na obolele kod kojih su bile zahvaćene i kraće izoforme distrofina - Dp140, Dp116, Dp71 i Dp40 i koji su gubili sposobnost hoda sa 10,59 godina. Ova razlika pokazala je statistički trend ($p=0,093$). I kao

što je navedeno u rezultatima, u grupi bolesnika lečenih KS terapijom nije opisan navedeni efekat izoformi, ali u grupi bolesnika koji nisu primali KS terapiju razlika u korist dužih izoformi distrofina, Dp427 i/ili Dp 260, bila je statistički značajna ($p=0,013$).

Prema dobijenim rezultatima, KS terapija je produžila srednji uzrast u vreme gubitka samostalnog hoda za 1,2 godine kod bolesnika sa DMD koji su primali KS terapiju godinu dana ili duže pre nego što su izgubili sposobnost hoda. KS terapija predstavlja standard nege obolelih od DMD, čiji je benefit pokazan u većem broju publikovanih rezultata (Quattrocelli et al. 2021). Velika prospektivna longitudinalna studija opisala je dugoročnu korist od KS terapije kod obolelih od DMD, a rezultati su objavljeni u radu McDonald-a i saradnika 2018. godine. U navedenoj studiji je učestvovalo 440 obolelih. Pozitivan efekat KS terapije je opisan sa odlaganjem srednjeg uzrasta u vreme gubitka hoda za 3,4 godine, bolji ishod je postignut primenom deflazakorta.

U ovom istraživanju, nije potvrđen značajan uticaj genotipa *SPP1* na uzrast u vreme gubitka hoda obolelih od DMD. Nije primećena povezanost između genotipa *SPP1* i uzrasta u vreme gubitka hoda ni u kohortama iz pet evropskih centara (London, Njukasl, Monpelje, Lajden i Ferara) (van den Bergen et al. 2015). Nedostatak povezanosti između genotipa *SPP1* i uzrasta u vreme gubitka sposobnosti hoda je opisan i u značajno većoj grupi obolelih od DMD, kod 239 nepokretna bolesnika iz kohorte projekta Ujedinjene distrofinopatije (Flanigan et al, 2013). U navedenoj kohorti nije pokazana povezanost genotipa *SPP1* sa primenom KS terapije, kao ni sa tipom mutacije u DMD genu. Sa druge strane, uticaj varijanti *SPP1* gena na progresiju DMD, merenu uzrastom u vreme gubitka hoda pokazan je kroz studije Bella i saradnika (Pegoraro et al, 2011, Bello et al 2015). Veći efekat je pokazan u grupi obolelih lečenih KS terapijom, te se danas smatra da bi *SPP1* gen pre mogao biti farmakodinamski marker odgovora na KS terapiju, nego direktni modifikator kliničke progresije DMD (Bello et al. 2012, van den Bergen et al. 2015, Chen et al. 2020).

Nije uočena povezanost IAAM haplotipa *LTBP4* gena sa uzrastom u vreme gubitka hoda, prema dominantnim i recesivnim modelima, kao što je to bio slučaj i u studiji kineskih autora u populaciji 326 bolesnika sa DMD (Chen et al. 2020). Sa druge strane, statistički značajan efekat je pokazan kroz mnoge studije počevši od Flanigan-a i saradnika koji su prvi opisali *LTBP4* haplotip kao genski modifikator DMD u kohorti projekta Ujedinjene distrofinopatije koja broji 254 učesnika (Flanigan et al. 2013, van den Bergen et al. 2015, Bello et al. 2015). IAAM haplotip, u recesivnom modelu, bio je povezan sa 1,5-2 godine starijim srednjim uzrastom u vreme gubitka hoda. Sve četiri varijante rs2303729, rs1131620, rs1051303, rs10880 u *LTBP4* genu su povezane sa kasnijim gubitkom hoda, a varijanta rs10880 pokazala je najznačajniji pojedinačni efekat (Flanigan et al. 2013, Weiss et al 2018).

U ovoj kohorti, nije otkriven značajan efekat T alela rs1883832 u *CD40* genu na vreme gubitka hoda obolelih od DMD, prema dominantnom modelu. Kao gen modifikator DMD, *CD40* je opisan 2016. godine u studiji asocijacije varijanti egzona na nivou genoma od 384 odabrana gena koji čine dva puta, koristeći aditivni model. Pokazana je medijana uzrasta od 2,8 godina ranijeg gubitka samostalnog hoda kod nosioca ređeg T alela rs1883832 u *CD40* genu obolelih od DMD (Bello et al. 2016). Validacija je obavljena kod 660 bolesnika iz više

nezavisnih DMD kohorti, koristeći i aditivni i dominantni model sa statistički značajnim zaključkom o srednjem uzrastu od godinu dana ranijeg gubitka hoda kod bolesnika koji imaju ređi T alel rs1883832 u *CD40* genu.

Rezultat klaster analize ovog istraživanja implicira da je efekat ispitivanih DMD modifikatora verovatno udružen, s obzirom na činjenicu da su ovi modifikatori uključeni u iste patološke procese. Nepostizanje statistički značajne razlike u uzrastu u vreme gubitka hoda između klastera je verovatno zbog činjenice da izabrane varijante nisu jedini modifikatori DMD (Weiss et al. 2018, Hogarth et al. 2017, Spitali et al 2020), pored ograničenja u vezi sa veličinom uzorka. Ovakva poređenja istovremenog uticaja većeg broja gena modifikatora DMD do sada nisu opisana u literaturi.

Prikazani rezultati promene NSAA skora tokom jednogodišnjeg prospektivnog praćenja obolelih od DMD uporedivi su sa rezultatima dobijenim u studiji Bella i saradnika (Bello et al. 2012) u čijem je istraživanju sagledan uticaj varijanti *SPPI* gena na klinički tok bolesti. Uticaj varijanti druga dva ispitivana gena, *CD40* i haplotipa *LTBP4*, na motorna postignuća pokretnih bolesnika nije sagledan u do sada dostupnoj literaturi.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Kosac A, Pesovic J, Radenkovic L, Brkusanin M, Radovanovic N, Djuriscic M, Radivojevic D, Mladenovic J, Ostojic S, Kovacevic G, Kravljanac R, Savic Pavicevic D, Milic Rasic V. *LTBP4*, *SPPI*, and *CD40* Variants: Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy Analyzed in Serbian Patients. *Genes*. 2022;13(8):1385. (DOI 10.3390/genes13081385). M22 IF 4,141.
2. Kosac A, Milic Rasic V, Savic Pavicevic D, Kravljanac R. The role of gene modifiers on clinical course of Duchenne muscular dystrophy. *MedPodml*.2023; (DOI 10.5937/mp74-41662) M52.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena uticaja genetičkih modifikatora na klinički tok Dišenove mišićne distrofije“ dr Ane Kosać, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja varijanti *SPPI*, *LTBP4* i *CD40* gena na klinički tok DMD kod dobro definisane grupe pokretnih i onih bolesnika koji su izgubili mogućnost samostalnog kretanja. S obzirom da se radi o letalnom oboljenju, koje počinje u ranom detinjstvu i za koje još uvek ne postoji jedinstvena kauzalna terapija, definisanje grupe obolelih sa kliničkim i genetičkim parametrima važno je i sa aspekta budućih istraživanja i pokušaja pravovremenog uključivanja obolelih u potencijalne nove terapijske protokole. Ova kohorta obolelih od DMD po svojim karakteristikama uporediva je sa kohortama bolesnika iz drugih evropskih zemalja. Istraživanjem je potvrđen pozitivan efekat KS terapije na odlaganje uzrasta u vreme gubitka sposobnosti hoda. Nisu pokazani

statistički značajni efekti odabranih gena modifikatora na progresiju DMD koristeći analize preživljavanja. Međutim, rezultati impliciraju da klaster analiza, koja je po prvi put upotrebljena u ovoj oblasti, može identifikovati podgrupe bolesnika koje nose kombinaciju genetskih varijanti koje modifikuju uzrast u vreme gubitka kretanja.

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 i sistematično prikazani i diskutovani, 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 dr Ane Kosać i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 04.07.2023. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Vidosava Rakočević Stojanović

Prof. dr Jasna Jančić

Prof. dr Vesna Martić Popović

Mentor/komentori:

Prof. dr Vedrana Milić Rašić

Prof. dr Dušanka Savić Pavićević

Doc. dr Ružica Kravljanac
