

Биолошки факултет
Број захтева: 33/59-1
Датум: 17.4.2015.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12, 172/13 и 178/14), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:

КАНДИДАТ: **Кристел М. Клаассен**

студент докторских студија на студијском програму Молекуларна биологија, Молекуларна биологија еукариота.

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Утицај варијанти у кодирајућим и не кодирајућим регионима гена-узрочника и гена-модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом“.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 25.09.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-3614/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Утицај варијанти у кодирајућим и не кодирајућим регионима гена узрочника и гена модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом“.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 13.03.2015. год, одлуком Факултета под бр. 33/32-13.03.2015. год. у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Маја Стојиљковић	научни сарадник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2.	др Соња Павловић	научни саветник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
3.	др Душанка Савић- Павићевић	ванредни професор	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду- Биолошки факултет

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Наставно-научно веће факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној 17. априла 2015. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Прилог: 1. Реферат комисије са предлогом.

2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању реферата

3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид у јавности, уколико је таквих примедби било.

4. Електронска верзија.



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

33/59-17.4.2015.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 17.4.2015. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Кристел М. Клаасен, под називом:

„Утицај варијанти у кодирајућим и некодирајућим регионима гена узрочника и гена модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом“.

Универзитет је дана 25.09.2014. године. својим актом под бр. 02 Број: 61206-3614/2-14 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

Djordjevic M, **Klaassen K**, Sarajlija A, Tosic N, Zukic B, Kecman B, Ugrin M, Spasovski V, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Molecular Genetics and Genotype-Based Estimation of BH4-Responsiveness in Serbian PKU Patients: Spotlight on Phenotypic Implications of p.L48S. JIMD Rep 2013; 9: 49-58. doi: 10.1007/8904_2012_178. (M21)

Klaassen K, Djordjevic M, Stojiljkovic Petrovic M, Pavlovic S. Association of mitochondrial DNA variants and cognitive impairment of PKU patients. J Med Biochem. 2013; 32: 337–343. doi: 10.2478/jomb-2013-0046. (M23)

Stojiljkovic Petrovic M, **Klaassen K**, Pavlovic S. Molecular characteristics, phenotypic diversity and genotype-estimated therapeutic responsiveness of Serbian patients with phenylketonuria. *J Med Biochem.* 2014; 33: 1–11. doi: 10.2478/jomb-2013-0031. (M23)

Stojiljkovic M, **Klaassen K**, Djordjevic M, Sarajlija A, Kecman B, Ugrin M, Zukic B, Desviat LR, Pavlovic S, Perez B. Tetrahydrobiopterin deficiency among Serbian patients presenting with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014. doi: 10.1515/jpem-2014-0297. (M23)

Декан Биолошког факултета

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

**НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На V редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 13.03.2015. године, прихваћен је извештај ментора др Маје Стојиљковић и др Соње Павловић о урађеној докторској дисертацији Кристел Клаасен, под насловом: “Утицај варијанти у кодирајућим и некодирајућим регионима гена узрочника и гена модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом” и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: др Маја Стојиљковић, научни сарадник Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, др Соња Павловић, научни саветник Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду и др Душанка Савић Павићевић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду. Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

ОПШТИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Докторска дисертација Кристел Клаасен је оригинално истраживање које за тему има хиперфенилаланинемију (НРА), најчешћи наследни премећај метаболизма аминокиселина (учесталост 1:10 000) који је карактерисан повишеним нивоом фенилаланина у крви. Вишак фенилаланина има токсичан ефекат на развој мозга, и уколико се правовремено не уведе одговарајућа терапија, долази до тешке и

иреверзибилне менталне ретардације пацијента. У око 98% случајева, НРА је узрокована мутацијама у гену за фенилаланин хидроксилазу (*PAH*) и тада је поремећај познат као фенилкетонурија (PKU). У 2% случајева НРА настаје као последица дефицијенције есенцијалног кофактора PAH ензима, тетрахидробиоптерина (BH4), услед мутација у генима укљученим у биосинтезу или метаболизам BH4. У Србији је молекуларно генетичка карактеризација гена *PAH* уведена 2004. године, међутим, неопходно је успоставити додатне методе ради свеобухватне идентификације и функционалне карактеризације варијанти идентификованих у различитим генима узрочницима НРА, како би се омогућила прецизна дијагностика и правовремено увођење терапије специфичне за генотип пацијента, што су и циљеви ове докторске дисертације. Поред тога, у случају PKU је примећено да није увек могуће предвидети фенотип само на основу познатих мутација у гену *PAH*, тако да се сматра да додатни генетички фактори доприносе развоју финалног PKU фенотипа. Стога су се истраживања у оквиру ове докторске дисертације бавила и идентификацијом нових модулатора PKU фенотипа, и то како у оквиру самог *PAH* локуса, тако и идентификацијом нових гена модификатора.

Докторска дисертација Кристел Клаасен је урађена у Лабораторији за молекуларну биомедицину на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду. Осим тога, поједини делови ове дисертације су реализовани у сарадњи са *Centro de Biologia Molecular Severo Ochoa*, Аутономни Универзитет у Мадриду, у групи којом руководи проф. др Lourdes Desviat. У оквиру ове сарадње је урађено следеће: део дисертације који се односи на примену нових метода за детекцију великих делеција у гену *PAH*, као и оптимизација метода за детекцију мутација у генима одговорним за BH4 дефицијенцију, а реализован је и део дисертације у коме је функционално окарактерисана нова мутација p.Gln226Lys у гену *PAH*.

Докторска дисертација “Утицај варијанти у кодирајућим и некодирајућим регионима гена узрочника и гена модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом” је подељена на 7 поглавља: Увод, Циљеви, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Осим тога, садржи и Резиме (на српском и енглеском језику). Дисертација је написана на 164 стране и садржи 31 слику, 14 табела и 208 наслова у поглављу Литература који се адекватно наводе у тексту.

АНАЛИЗА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

У поглављу УВОД разматрана су општа и савремена сазнања везана за научну област која је била предмет истраживања. На почетку поглавља је изнет информативни преглед значајних открића у развоју знања о НРА који су довели до тога да је ово једна од првих генетичких болести човека коју је могуће ефикасно лечити. У наставку текста је детаљно описана клиничка слика пацијената са НРА и потом је дат преглед терапијских могућности, почевши од открића дијете са ниским садржајем фенилаланина па све до савременијих опција као што је ВН4. Затим су побројани и гени узрочници различитих форми НРА: ген *PAH*, ген ГТП циклохидролаза I (*GCHI*), ген пирувоил тетрахидроптерин синтаза (*PTS*), ген дихидроптеридин редуктаза (*QDPR*) и ген птерин 4a-карбиноламин дехидратаза (*PCBD*). Посебно је наглашена неопходност разликовања форми НРА због различитих терапијских опција, при чему је подвучена важност молекуларно генетичке анализе као дефинитивне потврде дијагнозе. У наставку поглавља пажња је посвећена ензиму *PAH*, његовој структури и функцији, као и механизмима којим различите мутације доводе до смањења или потпуног изостанка функције ензима, уз осврт на улогу ВН4 у стабилизацији структуре појединих мутираних протеина *PAH*. У наставку је наглашена сложеност *PKU* фенотипа (посебно когнитивног *PKU* фенотипа), при чему је истакнуто да у појединим случајевима није могуће предвидети фенотип само на основу мутираног генотипа *PAH*. Као могући модулатори *PKU* фенотипа су предложени регулаторни елементи у оквиру локуса *PAH*, као и гени модификатори, где је дат садржајан преглед литературних података који се баве овом облашћу. На крају поглавља су изнети различити приступи који се могу користити у идентификацији потенцијалних гена модификатора.

Поглавље ЦИЉЕВИ садржи четири јасно дефинисана циља овог истраживања. Први циљ је био увођење нових молекуларнодијагностичких метода (метода за детекцију великих делеција у гену *PAH*, метода за детекцију промоторских варијанти гена *PAH*, као и метода за детекцију варијанти у осталим генима узрочницима НРА) и процена примене терапије са ВН4 на основу генотипа пацијената из Србије. Други циљ се односио на функционалну карактеризацију нових мутација у кодирајућим регионима гена узрочника НРА, како би се разјаснио ефекат на функционалност протеина. Трећи циљ је била

идентификација и функционална карактеризација нових транскрипционих регулатора у некодирајућим регионима гена *PAH*, са фокусом на промоторски регион и VNTR регион у 3' крају гена. Као последњи циљ је постављена анализа варијанти у потенцијалним генима модификаторима PKU фенотипа, где је за анализу одабрана m.10398A>G варијанта у митохондријском *MT-ND3* гену, док је, са друге стране, ради идентификације нових гена модификатора анализом комплетног генома одабрана фенотипски хомогена група пацијената без карактеристичног когнитивног фенотипа.

У оквиру поглавља МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ описане су савремене методе молекуларне генетике и генетичког инжењерства, коришћене у реализацији наведених циљева. У студију је било укључено 76 пацијената са НРА из Србије. Ову студију одобрио је Етички комитет Института за здравствену заштиту мајке и детета "Др Вукан Чупић" у Београду. У оквиру овог истраживања су коришћене следеће методе: изолација ДНК, реакција ланчаног умножавања полимеразом (PCR), анализа полиморфизама дужине рестрикционих фрагмената (RFLP), циљано секвенцирање ДНК, MLPA (мултиплекс амплификација проба зависна од лигације), трансформација бактерија, трансфекција перманентних ћелијских линија, CAT (хлорамфеникол ацетилтрансферазни) есеј, бета-галактозидазни есеј, изолација протеина, есеј промењене електрофоретске покретљивости (EMSA) и супершифт есеј, место-специфична мутагенеза, и Вестерн блот. За статистичке анализе су коришћени χ^2 тест и Студентов т-тест. За потребе *in silico* анализе коришћено је неколико различитих биоинформатичких алгоритама који предвиђају ефекат варијанте на протеин, или везивање транскрипционих фактора за ДНК секвенце. Секвенцирање комплетног генома урађено је применом нове генерације секвенцирања са одговарајућом биоинформатичком анализом добијених података.

У поглављу РЕЗУЛТАТИ кандидат је изложио добијене резултате спроведеног истраживања. Први део резултата се односи на молекуларну карактеризацију гена *PAH* код пацијената са PKU из Србије. Том приликом је детектовано 29 познатих и 1 нова мутација, а као најчешћа мутација се издвојила p.Leu48Ser, присутна на 31.33% свих анализираних хромозома. Детектована је и једна велика делеција која обухвата цео шести егзон гена *PAH* (c.510-?_706+?del), и то коришћењем MLPA методе, која је у оквиру ове студије по први пут примењена на узорцима пацијената са PKU из Србије. Даље, код

пацијента са НРА код кога нису детектоване мутације у гену *PAH* је показано присуство мутације p.Asp136Val у гену *PTS*, и то у хомозиготном стању. Ово је први случај ВН4 дефицијенције у Србији, који је идентификован захваљујући примени молекуларне генетике и увођењу метода за детекцију мутација у гену *PTS*. Захваљујући комплетираном спектру мутација пацијената са РКУ, извршена је и процена добробити од примене терапије са ВН4 у Србији на основу генотипа пацијената. Том приликом је уочено да би 32% пацијената са РКУ из Србије највероватније имало користи од примене терапије са ВН4, док максималан проценат пацијената који би могли имати користи од овог новог лека износи чак 79%.

У другом делу поглавља су приказани резултати функционалне анализе новоидентификоване мутације c.676C>A (p.Gln226Lys) у гену за *PAH*. Након *in silico* анализе која је указивала да је највероватније реч о патолошкој мутацији, p.Gln226Lys *PAH*-FLAG је експримиран у *in vitro* хепатома систему. Показано је да количина p.Gln226Lys *PAH*-FLAG износи само 1.2% у односу на немутирани *PAH*-FLAG, при чему додавање сепиаптерина, прекурсора ВН4, није значајно повећало количину p.Gln226Lys *PAH*-FLAG. С обзиром на тешку клиничку слику пацијената код којих је мутација детектована, закључено је да је p.Gln226Lys патолошка мутација која не одговара на суплементацију са ВН4.

У трећем делу поглавља су приказани резултати функционалне анализе одабраних некодирајућих региона гена *PAH*. Показано је да део промотора гена *PAH* који садржи цитозин на позицији -170 функционише као нови *cis*-регулаторни елемент који доводи до смањења нивоа транскрипције, док је у EMSA и супершифт есејима показано да овај регулаторни елемент везује KLF1 транскрипциони фактор. Даље је показано да VNTR регион у 3' крају гена *PAH*, независно од типа поновака, има улогу *cis*-регулаторног елемента који доводи до смањења нивоа транскрипције, док је у EMSA и супершифт есејима показано да алел који је најчешћи код пацијената са РКУ из Србије, VNTR3, везује C/EBP α транскрипциони фактор.

У последњем делу поглавља су приказани резултати идентификације гена модификатора РКУ когнитивног фенотипа. Студија генетичке асоцијације варијанте m.10398A>G у митохондријском *MT-ND3* гену са средњом вредности IQ пацијената са

PKU из Србије није показала статистичку значајност. У студији идентификације нових гена модификатора анализом комплетних генома 10 нелечених PKU пацијената са нормалним когнитивним развојем из Србије, као потенцијални гени модификатори су се издвојили *SHANK* гени. За *SHANK* протеине који носе ретке идентификоване варијанте је *in silico* анализом показано да могу задобити нове карактеристике.

У поглављу ДИСКУСИЈА добијени резултати су критички дискутовани у светлу најновијих податка из литературе из области молекуларне генетике НРА. Изнета су оригинална разматрања поткрепљена постојећим подацима и најновијим експерименталним доказима. Број и хетерогеност детектованих мутација у генима узрочницима НРА, као и њихове учесталости, разматране су у светлу података о европским популацијама, са посебним освртом на популације блиске Србији. На основу комплетног спектра мутација код пацијената са НРА у Србији, предложен је и одговарајући алгоритам за генетичко тестирање. Даље су разматрани разноврсни могући механизми којим мутација p.Gln226Lys доводи до смањене количине протеина PАН. За нове транскрипционе регулаторе у оквиру некодирајућих региона гена *PАН* су изнета тумачења за могући значај њихове улоге као транскрипционих утишивача. Разматрана је асоцијација m.10398A>G варијанте у митохондријском *MT-ND3* гену са когнитивним фенотипом пацијената са PKU из Србије са освртом на могући механизам повезаности, и том приликом је примећено да су за разјашњење утицаја ове варијанте потребне студије са већим бројем пацијената. На крају је дат исцрпан литературни преглед најновијих сазнања о *SHANK* генима, док је с друге стране разматран поремећај глутаматергичке синаптичке трансмисије код пацијената са PKU, за који такође постоје бројни подаци из литературе. Ови литературни подаци су разматрани у циљу расветљавања могуће улоге *SHANK* гена као модификатора етиологије когнитивног поремећаја пацијената са PKU.

У поглављу ЗАКЉУЧЦИ, на јасан начин је изнето 10 закључака који у потпуности произилазе из добијених резултата.

БИБЛИОГРАФИЈА

Кристел Клаассен је публиковала 6 научних радова у часописима са СЦИ листе и учествовала са 23 саопштења на међународним научним скуповима, при чему су 4 научна рада и 8 саопштења из уже научне области дисертације, од чега су 2 рада у часописима са СЦИ и 2 рада у часопису са СЦИе листе.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја M21

- Djordjevic M, **Klaassen K**, Sarajlija A, Tomic N, Zukic B, Kecman B, Ugrin M, Spasovski V, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Molecular Genetics and Genotype-Based Estimation of BH4-Responsiveness in Serbian PKU Patients: Spotlight on Phenotypic Implications of p.L48S. JIMD Rep 2013; 9: 49-58. doi: 10.1007/8904_2012_178.

Б1. Радови у часописима међународног значаја M23

- **Klaassen K**, Djordjevic M, Stojiljkovic Petrovic M, Pavlovic S. Association of mitochondrial DNA variants and cognitive impairment of PKU patients. J Med Biochem. 2013; 32: 337–343. doi: 10.2478/jomb-2013-0046.
- Stojiljkovic Petrovic M, **Klaassen K**, Pavlovic S. Molecular characteristics, phenotypic diversity and genotype-estimated therapeutic responsiveness of Serbian patients with phenylketonuria. J Med Biochem. 2014; 33: 1–11. doi: 10.2478/jomb-2013-0031.
- Stojiljkovic M, **Klaassen K**, Djordjevic M, Sarajlija A, Kecman B, Ugrin M, Zukic B, Desviat LR, Pavlovic S, Perez B. Tetrahydrobiopterin deficiency among Serbian patients presenting with hyperphenylalaninemia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014. doi: 10.1515/jpem-2014-0297.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја М34

- Stojiljkovic M, Djordjevic M, **Klaassen K**, Zukic B, Tosic N, Karan Djurasevic T, Radmilovic M, Spasovski V, Nikcevic G, Pavlovic S. Could tetrahydrobiopterin be a promising treatment for phenylketonuria patients in Serbia? 9th Balkan Congress of Medical Genetics, 2011, Timisoara, Romania.
- Stojiljkovic M, Djordjevic M, **Klaassen K**, Tosic N, Sarajlija A, Zukic B, Radmilovic M, Spasovski V, Kotur N, Pavlovic S. Genotype-phenotype analysis of Serbian p.L48S PKU patients. SSIEM 2012, Birmingham, UK.
- **Klaassen K**, Djordjevic M, Kotur N, Srzentic S, Stankovic B, Glumac I, Tosic N, Spasovski V, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Association of 10398A mtDNA variant with cognitive phenotype of patients with phenylketonuria. ICIEM 2013, Barcelona, Spain.
- Stojiljkovic M, **Klaassen K**, Djordjevic M, Sarajlija A, Ugrin M, Nikcevic G, Zukic B, Desviat LR, Pavlovic S, Perez B. Tetrahydrobiopterin deficiency in patients presenting with hyperphenylalaninemia - an experience from Serbia. ICIEM 2013, Barcelona, Spain.
- Stojiljkovic M, **Klaassen K**, Djordjevic M, Sarajlija A, Ugrin M, Zukic B, Nikcevic G, Stankovic B, Desviat LR, Perez B, Pavlovic S. Molecular-genetic landscape of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency patients from Serbia and implications for treatment options. AABC 2013, Bled, Slovenia.
- **Klaassen K**, Zukic B, Ugrin M, Spasovski V, Kotur N, Stankovic B, Srzentic S, Nikcevic G, Pavlovic S, Stojiljkovic M. Novel transcription silencers in non-coding regions of *PAH* gene. SSIEM 2014 Annual Symposium, 2–5 September 2014, Innsbruck, Austria.
- **K Klaassen**, B Zukic, M Ugrin, V Spasovski, N Kotur, B Stankovic, S Srzentic, G Nikcevic, S Pavlovic, M Stojiljkovic. Novel transcription regulators in non-coding regions of *PAH* gene as a step toward personalized medicine. 2014 Golden Helix Summer School- "Pharmacogenomics and Genomic Medicine - Bridging research and the clinic", 11-15 September, 2014, Aegina Island, Greece.

- M Stojiljkovic, **K Klaassen**, M Djordjevic, A Sarajlija, B Kecman, A Skakic, M Ugrin, B Zukic, G Nikcevic, S Pavlovic. Molecular genetic characteristics of hyperphenylalaninemias in Serbia and implications for personalized medicine. 2014 Golden Helix Summer School- "Pharmacogenomics and Genomic Medicine - Bridging research and the clinic", 2014, Aegina Island, Greece.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу изложене анализе, Комисија закључује да је у докторској дисертацији Кристел Клаасен на савремен начин испитала молекуларну генетику НРА и да су постављени циљеви овог истраживања у потпуности остварени. Добијени резултати представљају оригиналан, свеобухватан и значајан научни допринос у области молекуларне генетике групе ретких болести. Подаци о спектру мутација представљају прве комплетне податке о молекуларној генетичкој основи НРА у Србији и имају директни апликативни значај у циљу недвосмислене дијагностике НРА и адекватан избор терапије за пацијенте у Србији. Функционална карактеризација нове мутације у гену *PAH*, као и подаци о новим транскрипционим регулаторним елементима, дали су значајан допринос базичној науци која се бави молекуларном основом РКУ. Поред тога, изузетан квалитет овог рада је и примена најсавременије генетичке методе - секвенцирања нове генерације, ради идентификације нових гена модификатора РКУ когнитивног фенотипа. Идентификација *SHANK* гена отвора сасвим ново поље истраживања о молекуларној основи когнитивног фенотипа код РКУ.

У изради дисертације, кандидат Кристел Клаасен је показала изузетан степен познавања основне научне проблематике, самосталност у постављању хипотеза и циљева и приступању експерименталним задацима. Посебно треба истаћи њене вештине за примену биоинформатичких софтвера, којима је у току израде ове тезе у великој мери овладала. Током израде докторске дисертације, кандидат је применила адекватне методе истраживања и обраде добијених резултата, које је критички дискутовала уз исцрпне податке из литературе.

На основу свега наведеног, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације Кристел Клаассен под насловом: “Утицај варијанти у кодирајућим и некодирајућим регионима гена узročника и гена модификатора на фенотип пацијената са хиперфенилаланинемијом”.

Београд, 17. 03. 2015.

Комисија:

Др Маја Стојиљковић, научни сарадник

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Универзитет у Београду

Др Соња Павловић, научни саветник

Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

Универзитет у Београду

Др Душанка Савић Павићевић, ванредни професор

Биолошки факултет, Универзитет у Београду