

Биолошки факултет
Број захтева: 50/60-1
Датум: 14. 4. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовану комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ: **Марина Д. Јеловац**

студент докторских студија на студијском програму: Биологија, модул: Генетика, уписан на докторске студије 2021/2022 године,

пријавио је тему докторске дисертације дана 12. 4. 2024. под називом:

„Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

Универзитет је дана 30. 10. 2025. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-1824/4-25 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“

Име и презиме ментора: др Бранка Зукић, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство и др Катарина Зељић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Комисија за оцену докторске дисертације образована је на седници одржаној 13. 3. 2026. год, одлуком Факултета под бр. 50/43 у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. др Биљана Станковић	виши научни сарадник	молекуларна генетика	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2. др Марија Савић Веселиновић	ванредни професор	генетика и еволуција	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
3. др Предраг Остојић	ванредни професор	реуматологија	Универзитет у Београду – Медицински факултет

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

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 14. 3. 2026. године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној 14. 4. 2026. године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 14. 4. 2026. године, одлуком факултета под бр. 50/59, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. др Биљана Станковић	виши научни сарадник	молекуларна генетика	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2. др Марија Савић Веселиновић	ванредни професор	генетика и еволуција	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
3. др Предраг Остојић	ванредни професор	реуматологија	Универзитет у Београду – Медицински факултет

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

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

- Прилог: 1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације**
2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама



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

50/60 - 14. 4. 2026.

На основу члана 40. став 3. Закона о високом образовању и члана 38. став 1. Правилника о докторским академским студијама Универзитету у Београду - Биолошком факултету, Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 14. 4. 2026. године, донело је

ОДЛУКУ

1. Усваја се Извештај Комисије за оцену докторске дисертације кандидата:

Марине Д. Јеловац, под називом:

„Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“

2. Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације из тачке 1. Ове одлуке:

- др Биљана Станковић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство - члан,

- др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет - члан,

- др Предраг Остојић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет - члан.

Универзитет је дана 30. 10. 2025. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-1824/4-25 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Образложење

Наставно-научно веће Факултета, на седници оджаној 14. 4. 2026. године, размотрило је Извештај Комисије за оцену докторске дисертације и констатовало да је докторска дисертација у складу са одобреном темом и да кандидат испуњава све услове за одбрану докторске дисертације предвиђене Правилником о докторским академским студијама на Универзитету у Београду - Биолошком факултету, укључујући и

Радове и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1. **Jelovac, M., Kotur, N., Ristivojevic, B., Pavlovic, Dj., Spasovski, V., Damjanov, N., M21** Pavlovic, S., Zukic, B. (2023). Can Pharmacogenetic Variants in *TPMT*, *MTHFR* and *SLCO1B1* Genes Be Used as Potential Markers of Outcome Prediction in Systemic Sclerosis Patients?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), p.8538.
M21 doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108538>
<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8538>
2. **Jelovac, M., Pavlovic, Dj., Stankovic, B., Kotur, N., Ristivojevic, B., Pavlovic, S., M21a** Zukic, B. (2025). Comprehensive pharmacogenomics profiling of the Serbian population. *Frontiers in Pharmacology*, 16, p.1553536.
M21a doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1553536>
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1553536/full>

Будући да наводи садржани у Извештају Комисије потврђују да су се стекли услови за одбрану докторске дисертације, то је донета одлука као у диспозитиву.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

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

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На V редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 13. 3. 2026. године, на основу молбе ментора, др Бранке Зукић, научног саветника на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду и др Катарине Зељић, ванредног професора на Биолошком факултету, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Марине Д. Јеловац, истраживача сарадника на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду под насловом: „Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“, у саставу: др Биљана Станковић, научни саветник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду, члан; др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду, члан; проф. др Предраг Остојић, ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Београду, члан.

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 Марине Јеловац „Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“ представља оригинално истраживање које за тему има откривање фармакогенетичких маркера одговора на лекове који се користе у лечењу болесника оболелих од системске склерозе у Србији.

Ова докторска дисертација је урађена у Групи за молекуларну биомедицину Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду.

Докторска дисертација садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Податке о менторима и члановима комисије, Резиме на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај, Текст по поглављима, Списак литературе и Прилоге. Докторска дисертација написана је на 99 страница, садржи 12 слика и 23 табеле. Дисертација је подељена на 7 поглавља: **Увод** (1-15. страна), **Циљеви** (16-17. страна), **Материјал и методе** (18-36. страна), **Резултати** (37-61. страна), **Дискусија** (62-75. страна), **Закључци** (76-79. страна) и **Литература** (80-99. страна). У прилозима се налазе: Одлука Етичког одбора Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство о сагласности са спровођењем истраживања у оквиру докторске тезе, Одлука Етичког одбора Института за реуматологију у Београду о сагласности са спровођењем

истраживања у оквиру докторске тезе, Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Увод ове докторске дисертације садржи три потпоглавља.

Прво потпоглавље представља кратак осврт на појмове и значај фармакогенетике и осталих фармако-омика у савременој медицини. Први део овог потпоглавља односи се на појам фармакогеномике у ери персонализоване медицине, док се у другом делу потпоглавља описује значај популационе специфичности фармакогена и како би различите структуре популација могле утицати на примену фармакогеномског тестирања у клиничкој пракси.

У другом потпоглављу дат је опис патологије, демографских и генетичких карактеристика системске склерозе (енг. *Systemic sclerosis*, ССц), са детаљнијим освртом на терапијски приступ лечењу ове болести, како у свету, тако и у Србији. Први део овог потпоглавља представља опис протокола лечења симптома ССц. У другом делу потпоглавља дат је посебан осврт на метаболичке путеве имуносупресивних лекова, азатиоприна и метотрексата, и истакнута је важност примене ових лекова, који су и предмет проучавања у овој тези. У трећем делу су описани други лекови који се користе за лечење симптома ССц, и то: микофенолат мофетил, циклофосфамид, нинтеданиб, тоцилизумаб, ритуксимаб и аутологне матичне ћелије хематопоезе. Последњи, четврти део овог потпоглавља, представља преглед значаја фармакогеномике код болесника оболелих од ССц.

Треће потпоглавље посвећено је савременој технологији која је коришћена у изради ове тезе - секвенцирању нове генерације (енг. *next-generation sequencing*, НГС). У првом делу овог потпоглавља описан је развој НГС-а, као и постојећи протоколи и НГС системи. Други део потпоглавља посвећен је опису биоинформатичке обраде података који се добијају употребом НГС-а и доступним алатима за анализу, док је трећи део потпоглавља усмерен на биоинформатичке алате који се користе специфично за детекцију и опис фармакогеномских варијанти.

У поглављу **Циљеви** јасно су дефинисани главни научни циљеви докторске дисертације. Они су подељени у три целине.

У првој целини дефинисан је циљ везан за популациону анализу фармакогеномских варијанти у Србији, који обухвата идентификацију фармакогена значајних за одговор на лекове коришћене у терапији ССц и анализу учесталости варијанти у овим генима у српској популацији.

Друга целина се односи на фармакогенетичке аспекте одговора на терапију лековима азатиоприном и метотрексатом код болесника оболелих од ССц у Србији. Циљеви везани за ову целину обухвају:

1. Анализу асоцијације варијанти у генима *TPMT* (rs1800460 и rs1142345), *MTHFR* (rs1801133), *SLCO1B1* (rs4149056) и *PACSIN2* (rs2413739) и одговора на терапију антиинфламаторним лековима азатиоприном и метотрексатом код болесника оболелих од ССц.

2. Креирање алата за предикцију ефикасности антиинфламаторних лекова азатиоприна и метотрексата код болесника оболелих од ССц коришћењем полигенског скорa ризика (енг. *polygenic risk score*, ПРС).

Трећа целина се односи на анализу целих генома болесника оболелих од ССц. Циљеви везани за ову целину обухватају:

1. Анализу учесталости генетичких варијанти повезаних са лимитираним или дифузним обликом ССц, плућном фиброзом, бубрежном инсуфицијенцијом и другим одликама тешких облика болести, у групи оболелих од ССц са тешким симптомима болести.
2. Анализу варијанти у фармакогенима описаним у релевантним базама података, а које утичу на одговор на антиинфламаторне лекове, у групи оболелих од ССц са тешким симптомима болести.

У оквиру поглавља **Материјал и методе** описане су савремене методе молекуларне генетике коришћене у реализацији наведених циљева.

У првом потпоглављу описани су подаци коришћени за популациону анализу фармаковаријанти значајних за терапију ССц, као и узорци болесника оболелих од ССц и клинички параметри који су праћени у сврхе асоцијације појединих, релевантних фармаковаријанти и одговора на коришћену терапију. Етички одбор ИМГГИ, као и етички одбор Института за реуматологију у Београду, дали су сагласност за коришћење узорака свих испитаника укључених у ову студију.

У другом потпоглављу детаљно су описане савремене методе за детекцију генетичких варијанти. У првом делу дат је протокол са специфичним корацима за секвенцирање клиничког егзома, у другом делу протокол за секвенцирање целог егзома, а у трећем делу - протокол секвенцирања целог генома. У прва два дела потпоглавља описано је секвенцирање синтезом, за које је коришћена НГС технологија *Illumina*, док је у трећем делу описано секвенцирање ДНК нанокуглица, које је изведено употребом технологије *MGI*.

Треће потпоглавље односи се на методе за валидацију појединачних фармакогенетичких варијанти, набројаних у оквиру другог циља ове тезе. У првом делу описано је умножавање одабраних региона ДНК методом ланчане реакције полимеразе (енг. *polymerase chain reaction*, ПЦР), а у другом делу је описана анализа ПЦР продуката електрофорезом на агарозном гелу. У трећем, односно четвртном делу овог потпоглавља, описана је генотипизација применом методом полиморфизама дужине рестрикционих фрагмената (енг. *restriction fragment length polymorphism*, РФЛП) којој претходи ПЦР (ПЦР-РФЛП), односно генотипизација применом директног секвенцирања Сангеровом методом.

У четвртном потпоглављу описана је целокупна биоинформатичка обрада података, од коришћења јавно доступних алата за контролу квалитета, поравнања на референтни хумани геном и позивања и филтрације алтернативних варијанти, до издвајања фармаковаријанти, као и фармакогенетичких диплотипова и фенотипова. Описан је и поступак креирања генетичких профила болесника са ССц чији су цели геноми секвенцирани, издвајања патогених и вероватно патогених варијанти асоцираних са системском склерозом, хаплотипова у генима који чине важне сигналне путеве у патогенези ССц, као и модела полигенског скорa ризика на основу генетичких варијанти издвојених из базе *PGS Catalog*.

У петом потпоглављу приказане су примењене методе и статистички алати који су коришћени за статистичку обраду добијених резултата. Први део представља преглед статистичких тестова коришћених за популациону фармакогеномску анализу, док је у другом делу описана анализа асоцијације одабраних фармаковаријанти и одговора на терапију азатиоприном и метотрексатом код оболелих од ССц у Србији. У трећем делу потпоглавља представљена је статистичка обрада резултата добијених секвенцирањем целог генома болесника са ССц.

У поглављу **Резултати**, у три потпоглавља су приказани резултати истраживања уз приказ слика и табела са коментарима и објашњењима.

У првом потпоглављу су приказани резултати дела тезе који се односио на анализу учесталости фармакогенетичких варијанти значајних у терапији ССц у српској популацији. Деперсонализовани генетички подаци 768 особа добијени су секвенцирањем клиничког егзома, док су генетички подаци 113 особа добијени секвенцирањем целог егзома. Прво је описана метрика везана за квалитет секвенцирања и квалитета генотипизације коришћењем Харди-Вајнбергове (ХВ) равнотеже, а затим су приказани основни резултати популационе анализе који обухватају анотацију фармакогена алатима PharmCAT и Stargazer. Из даље анализе су искључени фармакогени *ABCB1*, *GSTM1* и *CYP4F2*, у којима фармаковаријанте нису биле у ХВ равнотежи, указујући на потенцијалну непоузданост методе генотипизације. Приказани су звезда алели који су детектовани у српској популацији употребом алата Stargazer. Анализом 25 фармакогена је детектован 101 звезда алел, а алатом PharmCAT у 9 фармакогена је детектовано 29 звезда алела. Неке од фармаковаријанти су детектоване са оба коришћена алата за анотацију, те је укупан број детектованих фармаковаријанти у српској популацији био 112. Фармаковаријанте у генима *ABCG2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *SLCO1B1* и *TPMT* детектоване су и панелом клинички егзом и панелом цели егзом. Клинички значајни фармакогени који се могу секвенцирати било којим од коришћених панела, или само панелом цели егзом, приказани су табеларно. Највећи број различитих звезда алела (12) детектован је у гену *CYP2D6*, док је највећи проценат испитаника носио алтернативне звезда алеле у генима *CYP3A5* (93%) и *CYP2C19* (92%). Најмање варијабилни фармакогени у српској популацији били су *TPMT* и *NUDT15*, са 3,3% односно 1,3% носилаца алтернативних звезда алела. Потом су приказане разлике у учесталостима фармакогенетичких варијанти између српске и европске популације. Учесталости фармаковаријанти у европској популацији добијене су из база Пројекта 1000 генома (1000 Genome Project) и gnomAD. Разлике дистрибуција учесталости фармаковаријанти у узорку српске и европске популације тестирана је χ^2 и Фишеровим егзактним тестом, а праг значајности је одређен дељењем 0,05 са бројем тестираних фармакогена који имају најмање 2 алела. Детектоване разлике су приказане табеларно и графички. Израчунат је и индекс диференцираности српске и европске популације (Фст индекс), који узима вредности од 0 до 1 (0 - нема разлика између посматраних популација), а средња вредност Фст индекса износила је 0,06. Клинички значајне фармаковаријанте доводе до испољавања фармакогенетичких фенотипова, који означавају метаболизам лекова на које ензими кодирани фармаковаријантама испољавају своју активност (нормални, интермедијерни, спори, ултраспори, брзи и ултрабрзи метаболизери). У српској популацији су алатима PharmCAT и Stargazer анотирани фармакогенетички фенотипови 18 фармакогена, асоцираних са различитим лековима који се примењују и у лечењу ССц (имуномодулатори, статини, кортикостероиди итд.).

Учесталости фармакогенетичких фенотипова за 11 фармакогена (*ABCG2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *IFNL3*, *NUDT15*, *SLCO1B1*, *TPMT* и *UGT1A1*) упоређене су са учесталостима истих у европским субпопулацијама (централноевропска, финска, британска, иберијска и тосканска), добијеним из базе Пројекта 1000 генома. Највећа разлика у учесталости фенотипова идентификована је између узорка српске популације и централноевропске популације, за ген *CYP2B6*, при чему је учесталост интермедијерних метаболизера била нижа у српској популацији. Примећене су разлике и у дистрибуцији фармаколошких фенотипова гена *ABCG2* и *SLCO1B1*, при чему је заступљеност интермедијерних *ABCG2* метаболизера била значајно виша у српској у односу на централноевропску и тосканску популацију, док је већи проценат брзих *SLCO1B1* метаболизера идентификован у свим европским субпопулацијама, осим финске, у односу на српску популацију.

У другом потпоглављу су приказани резултати дела тезе који се односио на студију одговора на терапију азатиоприном и метотрексатом у српској популацији оболелих од ССц (N = 102). Приказане су демографске и основне клиничке карактеристике испитаника. Затим су приказани резултати генотипизације варијанти rs1800460 и rs1142345 у *TPMT* гену, rs1801133 у *MTHFR* гену, rs4149056 у *SLCO1B1* гену и rs2413739 у *PACSIN2* гену, у испитиваној групи, као и учесталости ових варијанти у европској популацији. Подаци о генотипизацији варијанти rs1800460 и rs1142345 у *TPMT* гену и rs1801133 у *MTHFR* гену, у испитиваној групи добијени су методологијом РФЛП-ПЦР, а варијанти rs4149056 у *SLCO1B1* гену и rs2413739 у *PACSIN2* гену добијени су методологијом базираном на ПЦР-у и Сангеровом секвенцирању. Учесталост ових варијанти у европској популацији добијене су из Пројекта 1000 генома, преко базе података Ensembl. Даље је извршена асоцијација истраживаних варијанти са маркерима неефикасности терапије, која представља испољавање следећих симптома: плућна фиброза (ПФ), бубрежна инсуфицијенција (БИ), повишен систолни притисак десне срчане коморе (СПДК > 35 mmHg) и висока вредност односа између форсираног виталног капацитета и дифузијског капацитета плућа за угљен-моноксид (ФВЦ/ДЛЦО > 1,6). У сврхе повећања статистичке снаге студије, примењен је доминантни генетички модел, тако да су испитаници подељени у две групе зависно од генотипа, на хомозиготне носиоце учесталије варијанте и на хетерозиготе заједно са хомозиготним носиоцима ређе варијанте. Референтна група у моделу логистичке регресије била је група испитаника која је обухватала носиоце алела асоцираног са нормалном ензимском функцијом. Након корекције за пол и године, добијени резултати нису показали статистички значајну асоцијацију између варијанти у генима *TPMT* и *PACSIN2* и ефикасности примењене терапије. Показан је тренд асоцијације варијанти у *TPMT* гену и повећаног ризика за повишен СПДК, у групи испитаника који су лечени метотрексатом, као и тренд асоцијације варијанте у *PACSIN2* гену и смањеног ризика за развој повишеног ФВЦ/ДЛЦО у групи испитаника који су лечени азатиоприном. Када је реч о варијантама у генима *MTHFR* и *SLCO1B1*, након корекције за пол и године, показана је асоцијација варијанте у *MTHFR* гену са смањеним ризиком за развој БИ у групи испитаника који нису примали азатиоприн или метотрексат, као и већи ризик за развој повишеног СПДК у свим групама испитаника, осим у групи болесника са ССц који су примали метотрексат. Показана је и асоцијација варијанте у *SLCO1B1* гену са смањеним ризиком за развој БИ, у групи испитаника који су лечени метотрексатом. Показан је и тренд асоцијације исте варијанте са смањеним ризиком за развој повишеног СПДК у групи испитаника лечених

метотрексатом. Потом су приказани резултати предикције ефикасности терапије употребом ПРС-а, који је обухватио збирни ефекат истраживаних варијанти у генима *TPMT*, *MTHFR* и *SLCO1B1*. Поређење ПРС-а између група испитаника који јесу или нису развили тешке симптоме ССц урађено је коришћењем Ман-Витнијевог теста. Рангирањем болесника оболелих од ССц на основу ПРС-а није показана статистички значајна веза ПРС-а и развијања тешких симптома. Показан је тренд већег ПРС-а у групи испитаника лечених метотрексатом, код којих је дошло до појаве повишеног СПДК.

У трећем потпоглављу су приказани резултати дела тезе који се односио на анализу целих генома испитаника оболелих од ССц (N = 11). Прво су приказане демографске и основне клиничке карактеристике испитаника који су били укључени у овај део студије. Затим су представљени резултати конструкције фармакогенетичких профила болесника оболелих од ССц, који су конструисани употребом алата за анотацију Stargazer. Фармакогени који нису доступни за анотацију овим алатом, анотирани су коришћењем докумената са жељеним геномским позицијама фармакогена и *ClinVar* базе података. Профили су обухватили фармаковаријанте у 34 фармакогена и идентификовано је укупно 57 звезда алела. Код свих испитаника је детектована најмање једна фармаковаријанта. У фармакогенима *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *NUDT15* и *SLC22A1* нису пронађене значајне фармаковаријанте ни код једног испитаника, док је у фармакогенима *GSTM1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP3A5* и *SLCO1B3* код сваког испитаника детектована бар једна фармаковаријанта. Што се тиче структурних варијанти, у гену *CYP2D6* детектована је копија броја поновака код једног испитаника. Код 7 испитаника била је присутна делеција *GSTM1* гена на једном хромозому, док је троје испитаника имало ову делецију на оба хромозома. Фармакогенетички фенотипови који су детектовани у овој групи испитаника и лекови на које се односе приказани су графички. У целим геномима 11 испитаника оболелих од ССц детектовано је 7 вероватно патогених или патогених варијанти (класа 4 и 5 према критеријумима Америчког колеџа за медицинску генетику), али ниједна од ових варијанти није директно повезана са ССц. Даље, детектовано је 35 варијанти у неравнотежи везаности, које граде 12 хаплотипова у генима који чине део сигналних путева важних за патогенезу ССц (нпр. интерлеукински, сигнални пут активације Б-ћелија итд.). Број хаплотипова је упоређен између група испитаника подељених према типу болести и симптомима, коришћењем Студентовог т-теста. Већи број хаплотипова који су сачињени од варијанти асоцираних са ризиком за развој ССц био је присутан код болесника оболелих од дифузног типа ССц у односу на болеснике оболеле од лимитираног типа ССц. Појединачне генетичке варијанте које су у литератури асоциране са ризиком за развој ССц преузете су из базе података *PGS Catalog*, са тежином ефекта сваке варијанте у виду β коефицијента. За сваког испитаника је израчунат ПРС који је укључивао 33 генетичке варијанте из базе *PGS Catalog*. Испитаници су потом рангирани према ПРС-у у групама типа и тежине болести и појаве појединачних симптома, а групе су упоређене Студентовим т-тестом. Полигенски скор ризика је био већи код испитаника са дифузним типом ССц, као и код испитаника који нису имали плућну фиброзу. Показано је и да болесници са већим ПРС-ом чешће имају нормалан ФВЦ/ДЛЦО (Студентов т-тест). Полигенски скор ризика са 33 генетичке варијанте упоређен је и између групе од 11 испитаника са ССц српског порекла и 55 здравих особа централноевропског порекла, чији су генотипови преузети из Пројекта 1000 генома, преко базе података Ensembl. Показан је тренд већег просечног ПРС-а у групи испитаника оболелих од ССц (Студентов т-тест). Од 33 генетичке варијанте, издвојено је 7 варијанти које се могу детектовати на панелу

секвенцирања целог егзома, те је поређење ПРС-а сачињеног од 7 варијанти поновљено између испитаника оболелих од ССц и здравих особа централноевропског порекла. У групи испитаника оболелих од ССц примећен је већи просечни ПРС за обољевање од ССц у односу на здраву, централноевропску популацију.

У поглављу **Дискусија**, добијени резултати су критички дискутовани сходно задатим циљевима. Популациони и клинички значај резултата студије разматран је контексту најновијих податка из литературе, са освртом и на резултате претходних фармакогенетичких студија других болести у Србији. Дискусија је подељена у два потпоглавља.

У првом потпоглављу дискутоване су популационе учесталости фармакогенетичке варијанте од значаја за терапију ССц у српској популацији. Ово потпоглавље подељено је на 3 дела.

У првом делу дискутује се општи значај развоја технологија НГС-а и фармакогеномике и популационе фармакогеномике као важне гране персонализоване медицине, као и њихов значај за хетерогене и тешко предвидиве болести, попут ССц. У овој дисертацији представљена је прва свеобухватна анализа учесталости фармакогенетичких звезда алела детектованих НГС методологијом у српској популацији. Дискутује се примена различитих панела за секвенцирање у сврхе фармакогеномског тестирања. Истиче се значај употребе већег броја алата за анотацију фармаковаријанти, као и пажљива контрола квалитета резултата и мануелна инспекција резултата уколико се разликују између коришћених алата. Дат је и преглед фармаковаријанти чије су се учесталости разликовале у српској у односу на европску популацију, а добијени резултати су упоређени и са резултатима претходних студија појединачних фармаковаријанти у Србији. Разлика у учесталости варијанте rs9923231 у *VKORC1* гену у српској у односу на европску популацију, показана је и у овој дисертацији, али и у претходним студијама у Србији. Слични резултати добијени су и у случају варијанти у гену *TPMT*, међутим, у овој дисертацији су детектована 3 звезда алела која до сада нису пријављена у српској популацији (*9, *20 и *43). У овом делу дискутују се и разлике у односу на претходне студије, нпр. у случају учесталости *5 у *SLCO1B1* гену и *28 у *UGT1A1* гену у српској популацији. Примећене разлике могу бити последица различитих методологија и обележавања звезда алела. Дискутују се фармакогенетички фенотипови детектовани у српској популацији, који су значајни приликом увођења фармакогенетичког тестирања у клиничку праксу, пре давања одређене терапије. Посебно се истичу фармакогенетички фенотипови чије су заступљености у српској популацији значајно другачије у односу на европску популацију (*NAT2*, *ABCG2*, *SLCO1B1* и *CYP2B6*). Дат је осврт и на ограничења популационе студије урађене у оквиру ове дисертације.

У другом делу овог потпоглавља дискутује се о потенцијалу за тестирање фармаковаријанти код особа оболелих од ССц пре коришћења тиопуринских лекова, попут азатиоприна, у српској популацији. Дискутују се варијанте детектоване у српској популацији, у фармакогенима који су повезани са одговором на тиопуринске лекове, попут гена *TPMT* и *NUDT15*. Дат је и посебан осврт на студију асоцијације варијанти у генима *TPMT* и *PACSIN2* са ефикасношћу терапије у групи од 102 испитаника са ССц. Иако није показана значајна асоцијација варијанти у *TPMT* гену са ефикасношћу терапије у овој дисертацији, претходне студије истичу утицај варијанти у овом гену на токсичност тиопурина, те се генотипизација већ ових варијанти препоручује смерницама датим од

стране фармакогенетичких конзорцијума и агенција за лекове. У случају варијанте у гену *PACSIN2*, она је у фармакогенетичким базама података означена нивоом доказа 3, што значи да нема довољно доказа о асоцијацијама са одговором на лекове, а асоцијације су добијене у малом броју студија. У овој дисертацији је добијен тренд смањеног ризика за повишен однос ФВЦ/ДЛЦО код носилаца варијантног алела у групи испитаника лечених азатиоприном, што је опречно подацима из литературе. Овакав резултат иде у прилог нивоу доказа 3, односно потребне су додатне студије, на већим групама испитаника, како би се утврдио тачан ефекат ове варијанте. У групи испитаника који су примали азатиоприн, у овој дисертацији је показано и да носиоци варијантног алела у *MTHFR* гену имају 2 пута већи ризик за развој повишеног СПДК. Овај резултат је дискутован у смеру потенцијалног утицаја који варијанте у *MTHFR* гену испољавају на активност ензима *TPMT*. Такође, дискутован је и ефекат варијанте у гену *SLCO1B1* на ефикасност азатиоприна у групи испитаника са ССц, где је добијен протективни ефекат алтернативног алела против развоја плућне фиброзе, али након корекције за пол и године, асоцијација није била значајна.

Трећи део првог потпоглавља даје осврт на потенцијал за тестирање фармаковаријанти код оболелих од ССц у српској популацији, пре терапије метотрексатом. Дат је преглед фармаковаријанти које су детектоване у популационој студији ове тезе, а које се у фармакогенетичким базама података повезују са лековима који се користе за лечење ССц (*ABCG2*, *GSTP1*, *SLCO1B1* и *UGT1A1*). Дискутована је и асоцијативна студија варијанти у генима *SLCO1B1* и *MTHFR*. У овој дисертацији, показано је да је алтернативни алел варијанте c.521T>C у *SLCO1B1* гену ређи у групи испитаника који су развили бубрежну инсуфицијенцију, а лечени су метотрексатом. Овакав резултат указује на асоцијацију алтернативног алела са повећаном ефикасношћу метотрексата, што би могло бити последица продуженог дејства лека услед немогућности да се лек транспортује у јетру помоћу ензима кодираних *SLCO1B1* геном и потом уклони из организма. У групи испитаника који су примали метотрексат, није уочена асоцијација ефикасности лека и варијанте у *MTHFR* гену. Међутим, у групи испитаника који нису лечени ни азатиоприном, ни метотрексатом, уочена је асоцијација ове варијанте са смањеним ризиком за развој бубрежне инсуфицијенције. Асоцијација ове варијанте са ефикасношћу метотрексата уочена је и у литератури.

У другом потпоглављу дискутована је примена НГС-а и напредних биоинформатичких алата у дијагностици и предикцији ефикасности терапије код оболелих од ССц. У овом потпоглављу се истичу и дискутују резултати добијени секвенцирањем целих генома 11 испитаника оболелих од ССц. С обзиром на то да се ради о врло малој групи испитаника, статистичка снага свих тестова у овом делу је врло мала, али представља пилот-студију, са циљем усмеравања даљих истраживања и могућности употребе НГС технологије у дијагностици и предикцији тока болести ССц. Истиче се значај детектованих хаплотипова у генима укљученим у сигналне путеве ССц за стратификацију оболелих према типовима ССц, као и значај ПРС-а сачињеног од 33 или 7 генетичких варијанти асоцираних са ризиком за развој ССц у литератури.

У поглављу **Закључци**, на јасан начин је изнето више закључака који у потпуности произилазе из добијених резултата. У складу са приказаним резултатима, изведени су следећи закључци:

1. Детектовано је укупно 112 звезда алела у анотираним фармакогенима, користећи геномске податке добијене секвенцирањем клиничког, односно целог егзома у српској популацији. Применом алата Stargazer идентификован је 101 звезда алела (хаплотип) у 25 фармакогена, док је алатом PharmCAT детектовано 29 хаплотипова у 9 фармакогена. За детекцију фармакогенетичких варијанти у генима *ABCG2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *SLCO1B1* и *TPMT* могуће је користити и панел клинички егзом.

2. За генотипизацију фармакогена у којима су чести комплексни реаранжмани, велике дупликације и делеције, попут *CYP2D6* и *GSTM1*, препорука је да се користи панел секвенцирање целог генома.

3. Оба коришћена алата за анотацију фармакогена, PharmCAT и Stargazer, могу се користити за аутоматизовано добијање информација о звезда алелима са доказаним клиничким значајем, из података генерисаних одговарајућим НГС панелима. Препорука је да се за анотацију фармакогена користи више од једног алата и да се врше додатне контроле квалитета и мануелно потврђивање резултата, уколико се уоче разлике у анотацији између коришћених алата.

4. Највећи број звезда алела (12) детектован је у гену *CYP2D6*. Најваријабилнији фармакогени у српској популацији били су *CYP3A5* и *CYP2C19*, са 93%, односно 92% испитаника носилаца алтернативних хаплотипова. Хомозиготним носиоцима *3 алела у *CYP3A5* гену нису потребне измене доза лекова. Пре прописивања имуномодулатора, статина и антикоагуланаса требало би размотрити рутинску генотипизацију клинички релевантне фармаковаријанте у српској популацији, која утиче на метаболизам ових лекова (*CYP2C19**17). Најмању варијабилност показали су *TPMT* и *NUDT15*, са 3,3% односно 1,3% носилаца алтернативних хаплотипова. Ипак, због доказаног клиничког значаја се генотипизација фармаковаријанти *TPMT**2, *TPMT**3А и *TPMT**3Ц примењује у рутинској клиничкој пракси пре употребе тиопуринских лекова. Додатно, иако је редак у српској популацији, *NUDT15**3 алел би требало увести у рутинску генотипизацију пре терапије тиопуринским лековима, због његовог изразито великог утицаја на ризик за настанак нежељених реакција.

5. С обзиром на клинички значај и нивое доказа у релевантним базама података, најзначајније, клинички релевантне фармакогенетичке варијанте у српској популацији су *TPMT**3А, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**14, *SLCO1B1**15, *UGT1A1**6, *UGT1A1**28, *UGT1A1**36, као и варијанта rs9923231 у гену *VKORC1*. Најважније фармаковаријанте, са нивоом доказа 1А, чије су учесталости биле веће у српској у односу на европску популацију су *CYP2D6**35, *SLCO1B1**5, *UGT1A1**36 и *VKORC1* rs9923231. Ове фармаковаријанте требало би увести у рутинско фармакогенетичко тестирање у српској популацији.

6. Фармакогенетички фенотипови за 18 фармакогена у српској популацији одређени су употребом алата Stargazer и PharmCAT. Највећа учесталост генетичких варијанти које доводе до смањене ензимске активности забележена је за ензим кодиран геном *NAT2*, при чему је 94,6% испитаника имало фенотип интермедијерног метаболизера. Највиша учесталост фенотипа нормалних метаболизера забележена је за фармакоген *NUDT15* (97,3%). Пре увођења генотипизације фармаковаријанти у *NAT2* гену потребне су додатне студије о клиничком значају ових варијанти за терапију која се примењује у лечењу болесника са системском склерозом.

7. Учесталости фармакогенетичких фенотипова за 11 фармакогена у српској популацији упоређене су са европским субпопулацијама. Највећа разлика у учесталости фенотипова идентификована је између српске и централноевропске популације за ген

CYP2B6, при чему је учесталост интермедијерних метаболитера била нижа у српској популацији. Заступљеност интермедијерних метаболитера за *ABCG2* била је значајно виша у српској популацији у односу на централноевропску и тосканску популацију. Повећана ензимска активност протеина *OATP1B1* кодираног *SLCO1B1* фармакогеном, детектована је у свим европским субпопулацијама, осим финске, у поређењу са српском популацијом. Висока учесталост нестандартних *SLCO1B1* метаболитера у српској популацији, указује на потребу за увођењем генотипизације клинички значајних фармаковаријанти у *SLCO1B1* гену у српској популацији.

8. Анализа индекса фиксације (Фст) између српске и европске популације није показала изражену генетичку диференцираност на основу учесталости фармакогенетичких варијанти.

9. Најзначајнији фармакогени, значајни за одговор на терапију болесника оболелих од ССц у српској популацији су *ABCG2*, *CYP2B6*, *NAT2*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* и *VKORC1*.

10. Нису идентификоване значајне разлике у учесталостима варијанти rs1800460 и rs1142345 у гену *TPMT*, rs1801133 у гену *MTHFR*, rs4149056 у гену *SLCO1B1*, нити rs2413739 у гену *PACSIN2* између болесника са ССц и европске популације.

11. Код болесника са ССц лечених азатиоприном уочен је тренд асоцијације референтног алела варијанте rs2413739:C>T у гену *PACSIN2* са повишеним ФВЦ/ДЛЦО. Додатна истраживања утицаја ове варијанте на експресију *TPMT* гена и њиховог заједничког ефекта на одговор на терапију азатиоприном, даће одговор на питање да ли је потребно увођење генотипизације *PACSIN2* гена у клиничку праксу пре примене лека азатиоприна.

12. У групи болесника са ССц третираних метотрексатом уочен је тренд асоцијације алела *TPMT*3A* са повећаним ризиком за развој повишеног СПДК. С обзиром на познат утицај варијанти у *TPMT* гену на појаву нежељених реакција, генотипизација овог гена је препоручена пре примене тиопурина.

13. Асоцијација варијанте *MTHFR* с.677C>T са повећаним ризиком за развој повишеног СПДК у свим групама испитаника, осим у групи испитаника лечених метотрексатом, указује на њен потенцијал као маркера ефикасности терапије код ССц. Изостанак асоцијације у овој групи указује на потребу за додатним истраживањима.

14. Асоцијација варијанте *MTHFR* с.677C>T са смањеним ризиком за развој бубрежне инсуфицијенције код испитаника са ССц који су примали глукокортикоиде, циклофосамид или нису били на терапији, захтева потврду у већим, терапијски хомогеним групама болесника.

15. Варијанта *SLCO1B1* с.521T>C повезана је са смањеним ризиком за развој бубрежне инсуфицијенције и показала је тренд асоцијације са смањеним ризиком за повишен СПДК код болесника третираних метотрексатом. Потенцијал ове варијанте као маркера ефикасности метотрексата захтева даљу валидацију.

16. У геномима болесника са ССц нису детектоване значајне асоцијације фармакогенетичких варијанти са развојем тешких облика болести, што се у овој студији може приписати ограниченој величини узорка.

17. У геномима болесника са ССц, варијанта rs1695:A>G у *GSTP1* фармакогену детектована је са учесталошћу од 25%. Даље истраживање ове варијанте требало би да покаже потенцијал за увођење генотипизације *GSTP1* фармакогена пре примене лека метотрексата код болесника са ССц у српској популацији.

18. Анализом ретких варијанти у целим геномима испитаника са ССц нису идентификоване патогене или вероватно патогене варијанте повезане са патогенозом ССц. На основу добијених резултата, није могуће закључити да ли су појединачне патогене или вероватно патогене генетичке варијанте биле значајне за развој системске склерозе.

19. На основу 35 честих генетичких варијанти конструисано је 12 хаплотипова у генима укљученим у сигналне путеве релевантне за патогенезу ССц, који су показали потенцијал за стратификацију болесника са лимитираним и дифузним обликом ССц. Потребне су додатне студије на већем броју болесника са ССц, како би се утврдио значај конструисаног модела за стратификацију болесника са већим ризиком за развој тежих облика болести.

20. Модел полигенског скорa ризика (ПРС) заснован на варијантама *TPMT*3A*, *MTHFR* с.677C>Т и *SLCO1B1* с.521T>С није показао асоцијацију са маркерима ефикасности терапије азатиоприном и метотрексатом. ПРС модел конструисан од 33 генетичке варијанте показао је потенцијал за стратификацију болесника према облику ССц, као и тренд виших ПРС вредности код болесника са ССц у поређењу са здравом централноевропском популацијом. Показано је да болесници са ССц у просеку имају већи ПРС конструисан од 7 генетичких варијанти доступних за детекцију у оквиру панела секвенцирања целог егзома у односу на здраву централноевропску популацију. Потребно је потврдити значај конструисаног ПРС модела на већем броју болесника са ССц и здравих контрола.

У поглављу **Литература**, наведен је списак од 215 цитираних страних и домаћих научних часописа и књига. Коришћена литература је адекватна, актуелана и довољно широка да покрива све аспекте истраживања. Навођења литературе у самом тексту дисертације су примерена и по садржају и по месту.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Jelovac, M.**, Kotur, N., Ristivojevic, B., Pavlovic, Dj., Spasovski, V., Damjanov, N., Pavlovic, S., Zukic, B. (2023). Can Pharmacogenetic Variants in *TPMT*, *MTHFR* and *SLCO1B1* Genes Be Used as Potential Markers of Outcome Prediction in Systemic Sclerosis Patients?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), p.8538.
M21 doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24108538>
<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8538>
2. **Jelovac, M.**, Pavlovic, Dj., Stankovic, B., Kotur, N., Ristivojevic, B., Pavlovic, S., Zukic, B. (2025). Comprehensive pharmacogenomics profiling of the Serbian population. *Frontiers in Pharmacology*, 16, p.1553536.
M21a doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1553536>
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1553536/full>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Marina Jelovac**, Djordje Pavlovic, Biljana Stankovic, Nikola Kotur, Vladimir Gasic, Bojan Ristivojevic, Sonja Pavlovic, Branka Zukic. Pharmacogenomic landscape of Serbian population. 5th Belgrade Bioinformatics Conference, 2024, 84-84, Institute of

Molecular Genetics and Genetic Engineering (IMGGE), University of Belgrade. ISBN: 978-86-82679-16-5. (M34)

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Marina Jelovac**, Nikola Kotur, Bojan Ristivojevic, Djordje Pavlovic, Vesna Spasovski, Nemanja Damjanov, Sonja Pavlovic, Branka Zukic. Can pharmacogenetic variants in *TPMT*, *MTHFR* and *SLCO1B1* genes be used as potential markers of outcome prediction in systemic sclerosis patients?. CoMBoS2 – the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia, Abstract Book – Trends in Molecular Biology, Special issue 06-08 October 2023, Belgrade, Serbia, 2023, 64-64, Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering (IMGGE), University of Belgrade. ISBN: 978-86-7078-173-3. (M64)

Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Марине Д. Јеловац послата је дана 4. 3. 2026. године на софтверску проверу оригиналности у Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“. Извештај који садржи резултате провере оригиналности је достављен менторима истог дана.

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације, утврђено подударарење текста износи 2%. Увидом у Извештај уочено је подударарење са 39 сумарних извора, од чега је подударарење са једним извором 1%, а у свим осталим случајевима <1%. Овај степен подударности превасходно је последица навођења научних звања и афилијација чланова комисије, коришћења стручних израза и скраћеница карактеристичних за научну област из које је докторска дисертација, као и препознавања делова реченица за које је очигледно да нису преузети из других извора, што је у складу са чланом 9. Правилника.

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 кандидаткиње Марина Д. Јеловац под насловом **„Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Марине Д. Јеловац под насловом: „**Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти**“ представља оригиналан научни рад који се бави идентификацијом популационо-специфичних фармаковаријанти у српској популацији, повезаних са одговором на лекове који се примењују у лечењу болести системске склерозе. Теза се одликује јасно дефинисаним циљевима, адекватно планираним и успешно реализованим истраживачким поступком. Њен значај се огледа у значајном доприносу напретка персонализоване медицине за пацијенте оболеле од системске склерозе у Србији и води ка увођењу фармакогенетичког тестирања пре употребе лекова који се користе у терапији овог обољења.

Остварени резултати објављени су у оквиру два оригинална научна рада М21 категорија, што потврђује актуелност и значајност добијених резултата. Такође, текст дисертације је прошао проверу оригиналности.

На основу увида у експериментални рад, постигнуте резултате као и написану докторску тезу, Комисија закључује да су задаци постављени у циљевима испуњени, тако да позитивно оцењује докторску тезу и има задовољство да предложи Наставно научно већу Биолошког факултета Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Марине Д. Јеловац и омогући кандидаткињи јавну одбрану рада.

У Београду, 13. 3. 2026. године

КОМИСИЈА:

др Биљана Станковић, научни саветник,
Универзитет у Београду - Институт за молекуларну
генетику и генетичко инжењерство

др Марија Савић Веселиновић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

проф. др Предраг Остојић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Медицински факултет

Већу докторских студија
Наставно-научном већу
Биолошког факултета Универзитета у Београду

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње Марине Д. Јеловац послата је дана 4. 3. 2026. године на софтверску проверу оригиналности у Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“. Извештај који садржи резултате провере оригиналности је достављен менторима истог дана.

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације, утврђено подударање текста износи 2%. Увидом у Извештај уочено је подударање са 39 сумарних извора, од чега је подударање са једним извором 1%, а у свим осталим случајевима <1%. Овај степен подударности преваходно је последица навођења научних звања и афилијација чланова комисије, коришћења стручних израза и скраћеница карактеристичних за научну област из које је докторска дисертација, као и препознавања делова реченица за које је очигледно да нису преузети из других извора, што је у складу са чланом 9. Правилника.

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 кандидаткиње Марина Д. Јеловац под насловом **„Употреба секвенцирања нове генерације и напредних биоинформатичких алата за идентификацију популационо-специфичних и клинички релевантних фармакогеномских варијанти“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 5. 3. 2026. године

Ментори

др Бранка Зукић, научни саветник
Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Катарина Зељић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет