

Биолошки факултет
Број захтева: 50/62-1
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: **Немања Ш. Гараи**

студент докторских студија на студијском програму: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна генетика и геномика, уписан на докторске студије 2020/2021 године,

пријавио је тему докторске дисертације дана 12. 5. 2023. под називом:

„Испитивање варијанти гена *CHRNA1* као фактора ризика и циркулишућих микроРНК као фармакодинамских биомаркера мијастеније гравис”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

Универзитет је дана 29. 6. 2023. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2264/2-23 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис“

Име и презиме ментора: др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет и др Ивана Баста, доцент, Универзитет у Београду - Медицински факултет.

Комисија за оцену докторске дисертације образована је на седници одржаној 20. 2. 2026. год, одлуком Факултета под бр. 50/27 у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Горан Брајушковић	редовни професор	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
2.	др Стојан Перић	доцент	неурологија	Универзитет у Београду - Медицински факултет
3.	др Снежана Којић	научни саветник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
4.	др Милош Бркушанин	доцент	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
5.	др Јован Пешовић	доцент	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Биолошки факултет

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

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 11. 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. 50/61, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Горан Брајушковић	редовни професор	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
2.	др Стојан Перић	доцент	неурологија	Универзитет у Београду - Медицински факултет
3.	др Снежана Којић	научни саветник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
4.	др Милош Бркушанин	доцент	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
5.	др Јован Пешовић	доцент	биохемија и молекуларна биологија	Универзитет у Београду – Биолошки 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

50/62 - 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:

Немање Ш. Гараиа, под називом:

„Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис“

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

- др Горан Брајушковић, редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет - члан,

- др Стојан Перић, доцент, Универзитет у Београду - Медицински факултет - члан,

- др Снежана Којић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство - члан,

- др Милош Бркушанин, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет - члан,

- др Јован Пешовић, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет - члан.

Универзитет је дана 29. 6. 2023. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2264/2-23 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. **Garai N**, Madic S, Ivanovic V, Palibrk A, Pesovic J, Brkusanin M, Basta I, Peric S, **M21a+** Savic-Pavicevic D. Plasma miR-150-5p as a biomarker for immunosuppressive therapy response in acetylcholine receptor positive myasthenia gravis: a long-term prospective longitudinal study. *Pharmacol Res.* 2026; 223:108078.
DOI: [10.1016/j.phrs.2025.108078](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.108078) (**M21a+**)
2. **Garai N**, Petrovic K, Peric S, Djordjevic I, Pesovic J, Brkusanin M, Brajuskovic G, **M21** Lavrnjic D, Apostolski S, Basta I, Jovanovic VM, Savic-Pavicevic D. Causal Variants in CHRNA1 and CHRNB1 Genes for Anti-acetylcholine Receptor Antibody Positive Myasthenia Gravis: Evidence from Bayesian Fine-Mapping and Genetic Association Study. *Mol Neurobiol.* 2025; 62(9):11286-11296.
DOI: [10.1007/s12035-025-04958-7](https://doi.org/10.1007/s12035-025-04958-7) (**M21**)

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 IV редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 20. 2. 2026. године, на основу молбе ментора, др Душанке Савић-Павићевић, редовног професора Универзитета у Београду – Биолошког факултета и др Иване Басте, ванредног професора Универзитета у Београду – Медицинског факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Немање Ш. Гараија**, асистента на Катедри за биохемију и молекуларну биологију Универзитета у Београду – Биолошког факултета, под насловом: **„Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис”**, у саставу: др Горан Брајушковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет, др Стојан Перић, доцент, Универзитет у Београду – Медицински факултет, др Снежана Којић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, др Милош Бркушанин, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет и др Јован Пешовић, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду, на седници одржаној 29. 6. 2023. године, дало је сагласност на одлуку Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета о прихватању теме докторске дисертације Немање Ш. Гараија под насловом: „Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис” (02-07 Број: 61206-2264/2-23).

Докторска дисертација Немање Ш. Гараија је оригинално научно истраживање урађено у Центру за хуману молекуларну генетику Универзитета у Београду – Биолошког факултета, у сарадњи са Клиником за неурологију Универзитетског клиничког центра Србије и Универзитетом у Београду – Медицинским факултетом.

Текст докторске дисертације написан је у складу са Упутством о облику и садржају докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду. Дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом, и садржи: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору и члановима Комисије за преглед и оцену, као и за јавну одбрану докторске дисертације, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику, листу скраћеница, садржај, текст дисертације, биографију кандидата и три изјаве. Дисертација садржи 84 стране, 13 слика, 12 табела и 149 литературна навода. Текст докторске дисертације подељен је на следећа поглавља: Увод (странице 1-7), Циљеви (страница 8), Материјал и методе (странице 9-28), Резултати (странице 29-47), Дискусија (странице 48-56), Закључци (странице 57-58), Литература (странице 59-72) и Прилози (странице 73-85). Након Биографије кандидата, приложене изјаве обухватају: Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјаву о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Немања Гараи је у оквиру своје докторске дисертације кроз примену молекуларно-генетичких, биоинформатичких и статистичких приступа у пажљиво дизајнираним студијама на болесницима изучавао генетичку предиспозицију за развој стечене аутоимуне мијастеније гравис (МГ) позитивне на аутоантитела за ацетилхолински рецептор (AChR-позитивна МГ), која представља ретку, имунски посредовану неуромишићну болест са полигенском основом. Поред тога, изучавао је потенцијал ванћелијских микроРНК у плазми као биомаркера одговора болесника на стандардну имunosупресивну терапију, полазећи од варијабилности у одговору на терапију и потребе за поузданим клиничким биомаркерима. Биоинформатички селектоване тачкасте варијанте из збирне статистике студије асоцијације на целом геному (енг. *Genome wide association study*, GWAS), и то у локусима за α - и β -субјединицу ацетилхолинског рецептора (*CHRNA1* и *CHRN1*, редом), изучавао је као факторе ризика за развој AChR-позитивне МГ кроз генетичку студију асоцијације типа случајева и контрола. Резултати овог дела тезе указују на то да је варијанта rs4151121 у локусу *CHRN1* генетички фактор предиспозиције за развој МГ. Кроз проспективну студију лонгитудиналног дизајна која је укључила новодијагностиковане болеснике са AChR-позитивном МГ који нису примали имunosупресивну терапију, од осам испитиваних ванћелијских микроРНК са улогом у имунолошким процесима, кандидат је утврдио да ниво miR-150-5p пре увођења имunosупресивне терапије показује

одличну до прихватљиву предиктивну способност за одговор на терапију након 6 и 12 месеци, укључујући постизање минималне клиничке експресије или позитивног одговора на терапију према одговарајућим клиничким скалама.

Поглавље **Увод** садржи четири тематске целине. Кандидат прво описује етиологију, епидемиологију, као и клиничке и серолошке карактеристике стечене аутоимуне МГ. Истакнути су епидемиолошки подаци за Републику Србију, као и хетерогеност болести у погледу клиничког испољавања и бимодалне расподеле старости при развоју првих симптома болести. На крају ове целине описана је валидирана клиничка класификација болесника према захваћености појединих мишићних група и степену мишићне слабости дефинисана од стране Америчке фондације за МГ (енг. *The Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA). Кандидат даље описује генетичку предиспозицију за развој AChR-позитивне МГ, као најчешћег серолошког типа болести. Наводи резултате студија GWAS и студија асоцијација на нивоу целог транскриптома (енг. *Transcriptome wide association study*, TWAS) које су идентификовале већи број гена са улогом у имунолошком одговору повезаних са AChR-позитивном МГ, као и гене са улогом у структурној организацији нервно-мишићне спојнице, укључујући гене *CHRNA1* и *CHRN1*. Такође, кандидат истиче ограничења студија генетичке асоцијације и важност примене напредних биоинформатичких стратегија за идентификацију потенцијално узрочних варијанти. Даље су описани стандардни терапијски приступи у лечењу МГ, њихова нежељена дејства, као и потреба за идентификацијом биомаркера одговора на терапију. У последњој целини Увода, кандидат је описао ограничења титра аутоантитела као предиктивног биомаркера, као и процес идентификације нових биомаркера са посебним освртом на ванћелијске микроРНК. Текст увода је илустрован са две слике.

Циљеви докторске дисертације су прецизно и јасно дефинисани кроз два општа циља и одговарајуће специфичне циљеве:

1. Испитивање потенцијално узрочних варијанти у локусима који садрже гене за субјединице AChR-а (*CHRNA1* и *CHRN1*) као предиктора ризика за развој стечене МГ:

- Селекција потенцијално узрочних функционалних варијанти у локусу *CHRN1* и у локусу *CHRNA1* применом бајесовског финог мапирања;
- Валидација селектованих узрочних варијанти кроз генетичку студију асоцијације случајева и контрола.

2. Испитивање одабраних микроРНК у плазми као биомаркера одговора на имуносупресивну терапију код AChR-позитивне МГ:

- Испитивање разлика у нивоима микроРНК у плазми болесника пре и након примене имуносупресивне терапије;
- Испитивање корелације нивоа микроРНК у плазми и клиничких скорова специфичних за МГ током проспективне лонгитудиналне студије;
- Испитивање разлика у нивоима микроРНК у плазми контролних испитаника из опште популације и болесника пре и након примене имуносупресивне терапије;
- Испитивање потенцијала микроРНК као предиктора одговора на имуносупресивну терапију.

Поглавље **Материјал и методе** подељено је у две целине. Прва целина, кроз пет поглавља, описује методологију и дизајн студије за испитивање повезаности тачкастих варијанти са ризиком за развој МГ. У првом поглављу наведени су критеријуми за селекцију потенцијално узрочних варијанти у локусу *CHRNA1* и описани су биоинформатички токови статистичког и функционалног бајесовског финог мапирања локуса *CHRNA1* на основу збирне статистике GWAS. У другом поглављу описан је дизајн студије генетичке асоцијације по типу случајева и контрола на 1038 испитаника, а која је обухватила 519 болесника са AChR-позитивном МГ и 519 особа из опште популације Србије упарених по старости и полу. Протоколи коришћени за изоловање и проверу квалитета и концентрације ДНК и генотипизацију тачкастих варијанти описани су у трећем и четвртном поглављу. У петом поглављу описана је примењена дескриптивна и аналитичка статистика у складу са типом података и дизајном истраживања. Резултати су приказани као однос шанси са интервалом поверења од 95 %, уз ниво статистичке значајности $p < 0,05$, док је снага студија процењена *post-hoc* анализом. Ово истраживање одобрио је Етички одбор Универзитетског клиничког центра Србије у Београду (Одлука бр. 187/14 од 27. 4. 2023. године).

Друга целина садржи седам поглавља и односи се на испитивање ванћелијских микроРНК као предикторских бимаркера одговора на имуносупресивну терапију код болесника са МГ. У првом поглављу наведени су критеријуми за селекцију ванћелијских микроРНК. У другом поглављу описан је дизајн проспективне лонгитудиналне студије, критеријуми за селекцију испитаника, као и демографски подаци за 31 болесника и 31 здраву контролну особу. Примењени терапијски протоколи, upitnik о *aktivnostima svakodnevnog života* (eng. *Myasthenia Gravis Activities*

of Daily Living scale, MGA-DL), kombinovana skala za procenu težine bolesti (eng. *Myasthenia Gravis Composite scale*, MGC), kvantitativna skala za procenu težine bolesti (eng. *Quantitative Myasthenia Gravis scale*, QMG), kao i дефиниције клиничких исхода за минималне клиничке манифестације и позитивног одговора болесника на терапију у шестом и дванаестом месецу праћења описани су у трећем поглављу. Потом, у четвртом поглављу, описани су протоколи за изоловање микроРНК из плазме, конверзију молекула РНК у комплементарну ДНК и квантификацију микроРНК у плазми применом квантитативног умножавања ланчаном реакцијом полимеразе. Промене клиничких скорова и нивоа микроРНК током праћења анализирани су применом ANOVA теста са поновљеним мерењима и Фридмановог теста у зависности од нормалности дистрибуције података, уз одговарајуће *post-hoc* анализе са Бонферонијевом корекцијом. Корелационе анализе урађене су применом Спирмановог теста корелације ранга, док је дискриминаторни потенцијал микроРНК испитан ROC анализом и представљен кроз AUC вредности. Статистичка значајност дефинисана је на нивоу $p < 0,05$, уз израчунавање величине ефекта. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Универзитета у Београду – Медицинског факултета (Одлука бр. 1322/V-13, од 28. 5. 2020. године) и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије у Београду (Одлука бр. 1787/14 од 27. 11. 2025. године).

Поглавље **Резултати** написано је јасно и у потпуности је усаглашено са постављеним циљевима докторске дисертације. Прва целина се односи на резултате испитивања повезаности тачкастих варијанти у локусима *CHRNA1* и *CHRNBI* са AChR-позитивном МГ. У првом поглављу представљени су резултати идентификације потенцијално узрочне варијанте rs35274388 у локусу *CHRNA1* применом статистичког и функционалног финог мапирања, која је стога одабрана за експерименталну валидацију. У другом поглављу приказани су резултати студије генетичке асоцијације типа случајева и контрола чија је статистичка снага износила скоро 92 %. Утврђено је да ређи алел G и генотип GG варијанте rs4151121 у локусу *CHRNBI* повећавају ризик за развој болести за 20 % и 30 %, редом. Стратификација болесника је показала да је ова варијанта повезана са МГ касног почетка, где алел G повећава ризик за око 30 %, док носиоци генотипова AG и GG имају ризик већи за преко 40 % у односу на носиоце генотипа AA. У анализама према полу уочена је гранична повезаност алела G са МГ код особа мушког пола. Анализа варијанте rs35274388 у локусу *CHRNA1* показала је да ређи алел A повећава ризик за развој болести, при чему је након корекције за вишеструко тестирање статистичка значајност била у тренду. Анализа генотипова

указала је на граничну повезаност према адитивном моделу наслеђивања. У анализама према узрасту на почетку болести уочен је статистички тренд повезаности алела А са МГ касног почетка, док анализа према полу није показала статистички значајну разлику. Резултати финог мапирања приказани су једном сликом и два табелама у прилогу, док су резултати студије генетичке асоцијације дати у шест табела, од којих се једна налази у прилогу.

У другој целини, која садржи пет поглавља, представљени су резултати лонгитудиналне анализе нивоа микроРНК у плазми као предиктора терапијског одговора код АChR-позитивне МГ. Прво су представљени резултати клиничке евалуације 31 болесника пре примене имуносупресивне терапије, након шест и након дванаест месеци праћења. Код 24 болесника са доступним подацима у све три временске тачке утврђено је статистички значајно смањење свих испитиваних клиничких скорова (MG-ADL, QMG и MGC) након шест месеци лечења, које је одржано и у дванаестом месецу, што указује на то да је терапијски ефекат постигнут у првих шест месеци очуван током даљег праћења. Резултати анализе нивоа одабраних микроРНК у плазми болесника са АChR-позитивном МГ у све три временске тачке праћења приказани су у другом поглављу. Уочено је да примена имуносупресивне терапије доводи до статистички значајних промена нивоа miR-21-5p, miR-27a-3p и miR-150-5p током времена. Најизраженији ефекат терапије забележен је за miR-150-5p, чији се ниво значајно повећао након шест и дванаест месеци лечења у односу на почетну вредност, без разлике између шестог и дванаестог месеца. Сличан образац уочен је и за miR-27a-3p, док је терапијски ефекат за miR-21-5p био умерен, са значајним повећањем у дванаестом месецу у односу на почетак праћења. Насупрот томе, ниво miR-409-3p није показивао значајне промене током праћења. Разлика нивоа преостале четири испитиване микроРНК у плазми (miR-181d-5p, miR-340-3p, miR-323b-3p и miR-485-3p) није била анализирана услед уочене ниске заступљености ових микроРНК у узорку. У трећем поглављу приказани су резултати анализе корелације између нивоа микроРНК у плазми и клиничких скорова тежине болести (MG-ADL, QMG и MGC), узимајући у обзир све болеснике и све временске тачке праћења. Утврђена је јака статистички значајна негативна корелација нивоа miR-150-5p са скором према MG-ADL и MGC скалама, као и умерена негативна корелација са скором QMG скале. Ови налази су указали на то да су виши нивои miR-150-5p повезани са нижим вредностима клиничких скорова, односно са бољим клиничким статусом болесника. За miR-27a-3p утврђена је статистички значајна, али слаба

негативна корелација са скором MG-ADL скале, док повезаност са скором QMG и MGC скала није уочена. Насупрот томе, за miR-21-5p није утврђена статистички значајна корелација ни са једним од испитиваних скорова клиничких скала. Четврто поглавље приказује резултате поређења нивоа miR-150-5p и miR-27a-3p између здравих контрола и AChR-позитивних МГ болесника пре примене имуносупресивне терапије и након шест и дванаест месеци праћења, са циљем процене њихове специфичности и потенцијала као биомаркера. Утврђено је да су болесници пре примене терапије имали статистички значајно нижи ниво miR-150-5p у односу на здраве контроле, док разлике нису биле значајне након шест и дванаест месеци примене терапије, указујући на то да је током лечења дошло до нормализације нивоа ове микроРНК и достигања вредности упоредивих са здравим особама. Овај налаз указује на то да је ниво miR-150-5p повезан са МГ, као и да miR-150-5p има потенцијал биомаркера одговара на имуносупресивну терапију. С друге стране, за miR-27a-3p нису утврђене статистички значајне разлике између болесника и здравих контрола ни у једној од анализираних временских тачака. У последњем потпоглављу испитиван је потенцијал нивоа експресије miR-150-5p пре примене терапије као предиктивног биомаркера одговора на имуносупресивну терапију. Болесници су стратификовани према дефинисаним клиничким исходима у шестом и дванаестом месецу. Показано је да су почетни нивои miR-150-5p били статистички значајно виши код болесника који су достигли минималну клиничку експресију у односу на оне који нису, како у шестом тако и у дванаестом месецу. ROC анализа указала је на одличну предиктивну способност у дванаестом месецу праћења, уз високу специфичност и сензитивност. Додатно, miR-150-5p показала је одличну дискриминаторну способност ($AUC > 0,8$) у разликовању болесника који су одговорили на терапију у односу на оне који нису према MG-ADL скали у дванаестом месецу. Сличан образац уочен је и за QMG и MGC скале у дванаестом месецу, где је забележена дискриминаторна способност уз високу специфичност. У целини, резултати овог поглавља указују на то да почетни ниво miR-150-5p има значајан потенцијал као предиктивни биомаркер терапијског одговора код AChR-позитивних МГ болесника. Резултати су у овој целини праћени са четири табеле и шест графичких приказа резултата, од којих је један дат у прилогу.

У оквиру поглавља **Дискусија**, кандидат је добијене резултате упоредио са резултатима других ретких научних студија које су за тему имале молекуларну генетику МГ. Посебно је дискутовао импликацију својих молекуларно генетичких резултата који указују на постојање генетичког континуума између плогенски

условљене стечене МГ и моногенски детерминисаних конгениталних мијастеничних синдрома. Кандидат је врло ефектно дискутовао опречне резултате нивоа miR-150-5p у својој студији која је као биолошки узорак користила плазму у односу на претходне студије из литературе које су користиле серум, истичући као главни узрок улогу тромбоцита у патологији МГ, а не преаналитичке варијабле везане за издвајање плазме и серума. Поред тога, кандидат се критички осврнуо на ограничења студије. На крају овог поглавља, кандидат указује и на правце будућих истраживања у циљу провере и потврде добијених резултата.

Закључци до којих је кандидат дошао произилазе из резултата ове докторске дисертације и сумирани су како следи.

Резултати генетичког дела ове докторске тезе указују на то да варијанте у локусима који садрже гене за $\alpha 1$ и $\beta 1$ субјединицу AChR представљају значајне генетичке детерминанте ризика за развој стечене AChR-позитивне МГ, са диференцијалним доприносом у односу на старост на почетку првих симптома. Прецизније, из овог дела тезе изведени су следећи закључци:

- Применом статистичког и функционалног бајесовског финог мапирања локуса *CHRNA1* идентификована је варијанта rs35274388 у оквиру веродостојних скупова свих примењених модела и селектована је као вероватно узрочна за AChR-позитивну МГ; варијанта rs35274388 и варијанта rs4151121 у локусу *CHRN1*, претходно идентификована као вероватно узрочна применом менделовске рандомизације, одабране су за експерименталну валидацију у студији генетичке асоцијације.
- У студији генетичке асоцијације типа случајева и контрола са статистичком снагом од 92 %, уочена је повезаност варијанте rs4151121 у локусу *CHRN1* са настанком стечене AChR-позитивне МГ, при чему алел G повећава ризик за развој МГ са касним почетком. Особе са генотипом GG или AG имају приближно 1,5 пута већи ризик за развој МГ са касним почетком.
- Студија генетичке асоцијације типа случајева и контрола указала је на постојање тенденције повезаности алела А варијанте rs35274388 у локусу *CHRNA1* са настанком стечене МГ, при чему је повезаност зависна од стратификације према старости болесника на почетку првих симптома.

- Повезаност гена *CHRNA1* и *CHRN1* са стеченом МГ указује на постојање континуума генетичке основе између стечене МГ и наследних, конгениталних мијастеничних синдрома.

Резултати испитивања молекуларних биомаркера у студији лонгитудиналног дизајна указују на то да одабране циркулишуће микроРНК у плазми, пре свега miR-150-5p, представљају потенцијалне биомаркере клиничке тежине болести и одговора на имуносупресивну терапију код болесника са стеченом AChR-позитивном МГ. Из овог дела тезе изведени су следећи закључци:

- Утврђена је статистички значајна разлика нивоа miR-150-5p, miR-27a-3p и miR-21-5p пре и након примене имуносупресивне терапије, док разлика у нивоу miR-409-3p није била статистички значајна. Разлика у нивоу miR-181d-5p, miR-340-3p, miR-323b-3p и miR-485-3p током праћења није била анализирана услед уочене ниске заступљености ових микроРНК у испитиваном узорку.
- Утврђена је статистички значајна корелација нивоа miR-150-5p и miR-27a-3p у плазми са скоровима МГ-специфичних клиничких скала, при чему је miR-150-5p показала конзистентну корелацију са клиничком тежином болести, укључујући јаку корелацију са скоровима MG-ADL и MGC клиничких скала и умерену корелацију са скором QMG клиничке скале.
- Утврђена је статистички значајна разлика у нивоу miR-150-5p између контролних испитаника и болесника пре примене терапије и уочено је да ниво miR-150-5p током примене имуносупресивне терапије у трајању од 6 и 12 месеци достиже ниво који се статистички значајно не разликује у односу на контролне испитанике.
- Ниво miR-150-5p пре увођења имуносупресивне терапије показао је значајну предиктивну вредност за одговор на терапију, укључујући постизање минималне клиничке експресије и позитивног одговора на терапију према MG-ADL клиничкој скали, уз одличну дискриминаторну способност ($AUC > 0,8$).

Интеграцијом резултата генетичких и молекуларних анализа показано је да варијанте у локусима *CHRNA1* и *CHRN1* и циркулишуће микроРНК у плазми, нарочито miR-150-5p, представљају комплементарне детерминанте настанка болести и терапијског одговора код стечене AChR-позитивне МГ. У том смислу, описани

резултати доприносе бољем разумевању патогенезе болести и постављају темеље за даљи развој прецизнијих биомаркера у клиничкој пракси.

У поглављу Литература наведено је укупно 149 извора цитираних АРА (енг. *American Psychological Association*) стилем.

Текст докторске дисертације завршава се са десет прилога обележеним арапским бројевима који прате поглавља Материјал и методе (шест прилога) и приказане резултате (четири прилога).

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1. **Garai N**, Madic S, Ivanovic V, Palibrk A, Pesovic J, Brkusanin M, Basta I, Peric S, Savic-Pavicevic D. Plasma miR-150-5p as a biomarker for immunosuppressive therapy response in acetylcholine receptor positive myasthenia gravis: a long-term prospective longitudinal study. *Pharmacol Res.* 2026; 223:108078.

DOI: [10.1016/j.phrs.2025.108078](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.108078) (M21a+)

2. **Garai N**, Petrovic K, Peric S, Djordjevic I, Pesovic J, Brkusanin M, Brajuskovic G, Lavrnica D, Apostolski S, Basta I, Jovanovic VM, Savic-Pavicevic D. Causal Variants in CHRNA1 and CHRNB1 Genes for Anti-acetylcholine Receptor Antibody Positive Myasthenia Gravis: Evidence from Bayesian Fine-Mapping and Genetic Association Study. *Mol Neurobiol.* 2025; 62(9):11286-11296.

DOI: [10.1007/s12035-025-04958-7](https://doi.org/10.1007/s12035-025-04958-7) (M21)

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Garai N**, Petrović K, Đorđević I, Pešović J, Brkušanin M, Lavrnić D, Apostolski S, Perić S, Basta I, Savić Pavićević D. Association of Genome-Wide Significant CHRNA1 and CHRNB1 Variants with Late-Onset Anti-Acetylcholine Receptor-Positive Myasthenia Gravis in Serbian Population. XX Kongres Društva neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka: str. 45. 14-16. novembar 2024. Beograd, Srbija.
2. **Garai N**, Petrovic K, Peric S, Đorđević I, Pešović J, Brkušanin M, Brajušković G, Lavrnić D, Apostolski S, Jovanovic V, Basta I, Savić-Pavićević D. Association Of Genome-wide Significant CHRNA1 And CHRNB1 Loci With Late-onset Anti-acetylcholine Receptor-positive Myasthenia Gravis. Book of abstracts: 38-39. Alzheimer's Association International Conference® Neuroscience Next. February 24-27, 2025. Belgrade, Serbia

3. **Garai N**, Madić S, Ivanović V , Palibrk A , Pešović J, Brkušanin M, Basta I, Perić S, Savić-Pavićević D. Mikro-RNK 150-5p kao biomarker odgovora na imunosupresivnu terapiju kod stečene autoimunske mijastenije gravis: prospektivna longitudinalna studija. XXI Kongres Društva neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka: str. 168. 11-14. decembar 2025. Novi Sad, Srbija.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја:

1. **Garai N**, Dejanović I, Perić S, Karanović J, Pešović J, Brkušanin M, Apostolski S, Lavrnjić D, Basta I, Savić-Pavićević D. Genetic Risk Factors in Patients with Myasthenia Gravis. Book of abstracts:87. 8th Congress of Serbian Neuroscience Society. 31 May – 2 June 2023; Belgrade, Serbia.
2. **Garai N**, Petrović K, Karanović J, Dejanović I, Perić S, Basta I, Jovanović V, Savić-Pavićević D. Identification of Potentially Causal Variants for Myasthenia Gravis: a Bioinformatics-driven Fine-mapping Approach Combined with Genetic Association Study. Abstract Book (Trends in Molecular Biology, Special issue):39. CoMBoS2 – the Second Congress of Molecular Biologists of Serbia. 06-08 October 2023, Belgrade, Serbia.
3. **Garai N**, Petrovic K, Djordjevic I, Peric S, Pesovic J, Brkusanin M, Lavrnjić D, Apostolski S, Jovanovic VM, Basta I, Savić-Pavićević D. Comprehensive Genetic Study Identifies Different Susceptibility Factors for Early- and Late-Onset Acetylcholine Positive Myasthenia Gravis Patients from Serbia. VII Congress of the Serbian Genetic Society. Book of abstracts: page 128. October 2-5, 2024. Zlatibor, Serbia.

Провера оригиналности докторске дисертације

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, утврђено је подударање текста које износи 15%. Анализом добијеног Извештаја уочена су три индекса подударности од 2% (од којих се два односе на претходно објављене научне радове проистекле из ове докторске дисертације) и 146 преклапања са мање од 1% (углавном мање од по 20 неповезаних речи). У складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, ментор др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет закључила је да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Немање Ш. Гараија под насловом „Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис” и препоручила да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидата **Немање Ш. Гараија** представља оригиналан научно-истраживачки рад који указује на то да тачкасте варијанте у генима за субјединице ацетилхолинског рецептора представљају факторе ризика за развој стечене аутоимуне мијастеније гравис, док ниво miR-150-5p у плазми представља предиктор одговора на имуносупресивну терапију. Кроз обједињавање генетичких фактора ризика за развој болести и валидацију неинвазивног динамичног биомаркера, докторска дисертација продубљује увид у разумевање настанка мијастеније гравис и индивидуалне варијабилности болесника и пружа могућност унапређења предвиђања и праћења терапијског одговара.

На основу прегледа написане докторске дисертације и увида у објављене научне радове (један M21a+, ИФ=10,5 и један M21, ИФ=4,6), Комисија закључује да су постављени циљеви истраживања у потпуности испуњени. Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета да усвоји позитивну оцену докторске дисертације **Немање Ш. Гараија** под насловом „Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис” и упути молбу Већу области природних наука Универзитета у Београду на сагласност за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 9. 3. 2026. године

КОМИСИЈА:

др Горан Брајушковић, редовни професор
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Стојан Перић, доцент
Универзитет у Београду – Медицински факултет

др Снежана Којић, научни саветник
Универзитет у Београду – Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

др Милош Бркушанин, доцент
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Јован Пешовић, доцент
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

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

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата Немање Ш. Гараија, број индекса М3003/2020, послата је дана 9. 3. 2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио 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, констатујем да је утврђено подудараре текста од 15%. Детаљном анализом добијеног Извештаја уочена су три преклапања од 2% и 146 преклапања са мање од 1% (углавном мање од по 20 неповезаних речи). Међу индексима подударности од 2%, два се односе на бројчане вредности резултата у тексту и табелама, као и називе микроРНК у претходно објављеним научним радовима проистеклим из ове докторске дисертације. Трећи индекс подударности од 2% односи се на опште изразе, лабораторијску опрему и потрошни материјал који се користе у методолошким приступима које је кандидат применио у свом раду. Индекси подударности мањи од 1% потичу од општих места и података без смисла, што је у складу са чланом 9 Правилника.

У складу са наведеним и са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Немање Ш. Гараија, под насловом „Варијанте у гену *CHRNA1* и микроРНК у плазми као предиктори настанка и терапијског одговора код стечене аутоимуне мијастеније гравис”, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 9. 3. 2026. године

Ментор

Проф. др Душанка Савић-Павићевић
Универзитет у Београду – Биолошки факултет