

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

ЗНАЧАЈ СЕКВЕНЦИРАЊА ЦЕЛОГ ЕГЗОМА И РЕВЕРЗНЕ ФЕНОТИПИЗАЦИЈЕ У ОТКРИВАЊУ НАСЛЕДНЕ ОСНОВЕ ГЛОБАНОГ РАЗВОЈНОГ КАШЊЕЊА И ИНТЕЛЕКТУАЛНЕ ОМЕТЕНОСТИ У ПЕДИЈАТРИЈИ

Кандидат: Др. Никола Илић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 10. 07. 2025. године, под бројем: 21/VI-3/1-НИ именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације “Значај секвенцирања целог егзома и реверзне фенотипизације у откривању наследне основе глобалног развојног кашњења и интелектуалне ометености у педијатрији” кандидата др. Никола Илић у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Татјана Пекмезовић	Професор	Епидемиологија	МФУБ
др Владислав Вукомановић	Професор	Педијатрија, кардиологија	МФУБ
др Татјана Станковић	Доцент	Педијатрија, клиничка генетика	МФ Ниш

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Адријан Сарајлија	Доцент	Педијатрија, клиничка генетика	МФУБ
др Горица Марић	Доцент	Епидемиологија	МФУБ

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Др Никола Илић је рођен 22. маја 1991. године у Сокобањи, Србија. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 2010. године, а дипломирао у септембру 2016. године са просечном оценом 9,48 (девет, четрдесет осам). Професионалну каријеру започео је као клинички лекар на Педијатријској клиници Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” септембра 2016. године. Стално запослење у Институту уследило је 2018. године у оквиру пројекта Министарства здравља Владе Републике Србије за запошљавање 100 најбољих дипломаца медицинских факултета у Србији. На специјализацији из области педијатрије на Медицинској факултету, Универзитета у Београду био је у периоду 2018–2021. Специјалистички испит положио је са највишом оценом – одличан (5), пред трочланом комисијом у саставу: проф. др Г. Вукомановић (Универзитетска дечја клиника), проф. др Д. Николић (Универзитетска дечја клиника), проф. др М. Кузмановић (Институт за мајку и дете), чиме је стекао звање специјалисте педијатрије. Докторске академске студије на модулу Епидемиологија Медицинског факултета, Универзитета у Београду уписао је 2022. године под менторством Доц. Др Адријана Сарајлије.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. **Ilić N**, Marić N, Cvetković D, Bogosavljević M, Bukara-Radujković G, Krstić J, Paunović Z, Begović N, Panić Zarić S, Todorović S, Mitrović K. The Artificial Intelligence-Assisted Diagnosis of Skeletal Dysplasias in Pediatric Patients: A Comparative Benchmark Study of Large Language Models and a Clinical Expert Group. *Genes*. 2025 Jun 28;16(7):762.
2. **Ilić N**, Mitrovic N, Radeta R, Krasić S, Vukomanović V, Samardžija G, Vasic M, Vlahovic A, Sarajlija A. Phenotypic Variability of Cowden Syndrome Within a Single Family: Impact on Diagnosis, Management and Genetic Counselling. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG*. 2025 Mar 6;27(2):95.
3. **Ilić N**, Sarajlija A. Neuroglial dysregulation in autism Spectrum Disorder: pathogenetic insights, genetic threads, and therapeutic horizons. *Neuroglia*. 2025 Mar 1;6(1):11.
4. Krasic S, Đuric I, **Ilić N**, Sarajlija A, Nesic D, Vukomanovic V. Treatment of RAF1-Related Biventricular Hypertrophy and Double Chamber Right Ventricle by MEK Inhibition Using Trametinib. *Indian Journal of Pediatrics*. 2025 Jan;92(1):93.
5. **Ilić N**, Krasic S, Maric N, Gasic V, Krstic J, Cvetkovic D, Miljkovic V, Zec B, Maver A, Vukomanovic V, Sarajlija A. Noonan Syndrome: Relation of Genotype to Cardiovascular Phenotype—A Multi-Center Retrospective Study. *Genes*. 2024 Nov 13;15(11):1463.
6. Krasic S, Dizdarevic I, Ilić J, **Ilić N**, Sarajlija A, Cehic M, Vukomanovic V. Aortic Arch Bare Metal Stenting in a 10-Years-Old Boy with DiGeorge Syndrome Using Overdrive External Pacing. *South Vascular and Operative Procedures in Pediatrics*. 2024 Jun 19;3:068.
7. **Ilić N**, Maric N, Maver A, Armengol L, Kravljanac R, Cirkovic J, Krstic J, Radivojevic D, Cirkovic S, Ostojic S, Krasic S. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Children with Developmental Delay/Intellectual Disability—An Exception or a Necessity?. *Genes*. 2024 Jun 15;15(6):789.
8. Paripović A, Maver A, Stajić N, Putnik J, Ostojić S, Alimpić B, **Ilić N**, Sarajlija A. Expanding the Phenotypic Spectrum: Chronic Kidney Disease in a Patient with Combined Oxidative Phosphorylation Defect 21. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG*. 2024 Mar 12;26(2):5
9. Parezanović M, **Ilić N**, Ostojić S, Stevanović G, Ječmenica J, Maver A, Sarajlija A. Sensorineural Hearing Loss in a Child with Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG*. 2023 Jul 31;26(1):63.
10. Georgijev N, Gazikalović S, Paunović Z, **Ilić N**, Sarajlija A. Mild early course of osteogenesis imperfecta type XIV-a case report. *Biomedicinska istraživanja*. 2022 Dec 29;13(2):187-92.
11. Kravljanac R, **Ilić N**, Kravljanac D. Concussive seizure in a 16-year-old football goalkeeper. *Epileptic Disorders*. 2021;23(3):531-.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (Епидемиологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет рада обухвата испитивање генетичке основе глобалног развојног кашњења и интелектуалне ометености у педијатријској популацији применом секвенцирања целог егзома (енгл. *Whole Exome Sequencing*, WES), са посебним освртом на улогу реверзне фенотипизације у интерпретацији добијених налаза.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Утврдити учесталост позитивног налаза секвенцирања целог егзома код педијатрјских пацијената са ГРК/ИО са негативним налазом на иницијалном дијагностичком алгоритму генетског тестирања (кариотипизација, хромозомски микроареј и тестирање на фрагилни X).
2. Утврдити дистрибуцију генетичких узрока ГРК/ИО у популацији педијатријских пацијената испитиваних методом секвенцирања целог егзома.
3. Испитати повезаност утврђених генетичких узрока ГРК/ИО са социо-демографским, клиничким, лабораторијским и фенотипским карактеристикама педијатријских пацијената реверзном фенотипизацијом.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Секвенцирање целог егзома код педијатријских пацијената са ГРК/ИО који имају негативан налаз иницијалног генетског тестирања, омогућава високу стопу детекције патогених варијанти и утврђивање различитих генетских узрока ГРК/ИО. Реверзна фенотипизација (РФ) омогућава додатно појашњење клиничког значаја утврђених варијанти кроз анализу повезаности са социо-демографским, клиничким и фенотипским карактеристикама.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је дизајнирано као студија пресека. Истраживање ће бити спроведено у педијатријским установама терцијарне здравствене заштите, Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ (Београд, Србија), и Клиници за дечје болести, Универзитетски клинички центар Републике Српске (Бања Лука, Република Српска). За спровођење истраживања прибављена је дозвола од стране Етичког одбора Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ (протокол број: 8/122), Сагласност стручног колегијума педијатријске клинике Института (протокол број 7061/2) и сагласност Етичког одбора Универзитетског Клиничког Центра Републике

Српске (01-5298/24) у складу са принципима Хелсиншке декларације. Прикупљање клиничких података и биолошког материјала биће обављено уз писану сагласност родитеља/старатеља свих педијатријских учесника, са дозволом за употребу у научне

сврхе. У случајевима потребе слања биолошког материјала на анализу у иностранство, обезбеђене су званичне дозволе надлежних државних органа Републике Србије

(Министарство Здрава Републике Србије- Сагласност за извоз биолошких узорка дел. број 515-07-08741/2021-07 и 515-07-11092/2021-07). Испитивани узорак чиниће укупно 100 педијатријских пацијената узраста од 6 месеци до 18 година са дијагнозом ГРК/ИО. У студију ће бити укључени сви пацијенти прегледани у амбуланти за клиничку генетику два наведена педијатријска терцијарна центра под наведеном дијагнозом (ГРК/ИО) код којих претходним испитивањем другим генетичким методама није утврђена етиологија ГРК/ИО. При селекцији пацијената биће коришћени следећи критеријуми за укључивање у истраживање: присутност знакова развојног поремећаја (односно кашњења у остваривању милиоказа развоја у моторним, језичким, социјалним или когнитивним доменима) за пацијенте млађе од пет година, односно клиничка дијагноза интелектуалне ометености код пацијената старијих од 5 година; хормалан налаз претходно предузетих генетичких тестова (*Multiplex ligation-dependent probe amplification* (МЛПА) на микроделеционе и микродупликационе синдроме, анализа на фрагилни X синдром, хромозомски микроареј); доступност медицинске документације о клиничкој евалуацији. Критеријуми за искључивање: пацијенти који не испуњују ове критеријуме, као и они код којих медицинска документација није доступна или потпуна, неће бити предмет истраживања.

Сви пацијенти ће проћи кроз детаљну клиничку и генетичку евалуацију. Клиничка обрада укључује и примену реверзне фенотипизације (РФ), поступка ретроспективне клиничке процене фенотипа пацијента након добијања резултата генетичког тестирања, са циљем да се утврди постојање клиничких знакова који подржавају дијагнозу засновану на идентификованој генетској варијанти. Овај поступак укључује:

1. Реевалуацију клиничких и демографских података (укупно 14 параметара- узраст, пол, перинаталне компликације, ГРК/ИО, елементе дизморфије, поремећај вида, слуха, присуство епилепсије, срчане, бубрежне, ендокринолошке, метаболичке, јетрене искелетне поремећаје) о пацијенту у контексту налаза WES-а.

2. Додатне медицинске и лабораторијске тестове како би се утврдило постојање клиничких карактеристика које одговарају добијеном генетичком налазу.

3. Генотипско-фенотипска корелација ради повезивања специфичних карактеристика обољења са добијеним генетским факторима ризика. РФ ће бити примењено као метод у случајевима када резултати WES-а указују на промене у генима који нису претходно повезивани са ГРК/ИО или су варијанте биле класификоване као варијанте непознатог значаја (VUS).

Статистичка анализа: Сви прикупљени подаци биће статистички обрађени уз помоћ софтвера IBM SPSS Statistics, верзија 20.0.1.

1. Дескриптивна статистика: Континуиране променљиве са нормалном расподелом биће представљене као средња вредност $\pm$ стандардна девијација, док ће променљиве без нормалне расподеле бити приказане као медијана и интерквартилни опсег. Категоријалне променљиве ће бити приказане као апсолутне и релативне учесталости. Нормалност расподеле континуираних података процењиваће се применом Колмогоров-Смирновљевог и Шапиро-Вилковог теста.

Аналитичка статистика: За испитивање статистички значајне повезаности између категоријалних променљивих користиће се хи-квадрат тест. За поређење континуираних променљивих између група користиће се студентов Т-тест (за податке са нормалном расподелом) или Mann-Whitney U тест (за податке који не прате нормалну расподелу). Логистичка регресиона анализа биће примењена ради испитивања утицаја независних променљивих – као што су узраст, пол, присуство епилепсије, метаболичке абнормалности– на вероватноћу добијања позитивног налаза WES (секвенцирање целог егзома)

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

1. Очекује се да ће се применом секвенцирања целог егзома код педијатријских пацијената са глобалним развојним кашњењем и/или интелектуалном ометеношћу, који су имали негативан налаз на иницијалном генетичком алгоритму, постићи значајна дијагностичка корист, уз утврђивање процента позитивних налаза у односу на укупну тестирану популацију.
2. На основу резултата секвенцирања целог егзома очекује се идентификација широког спектра патогених и вероватно патогених варијанти, укључујући гене који учествују у синаптичкој функцији, регулацији транскрипције, неуроглијалном развоју и метаболичким путевима. Ови подаци ће омогућити сагледавање дистрибуције генетичких узрока ГРК/ИО у испитиваној популацији.
3. Применом реверзне фенотипизације, очекује се сагледавање повезаности између идентификованих генетичких промена и специфичних клиничких, лабораторијских и фенотипских обележја, укључујући доба почетка симптома, присуство дизморфизама, степен интелектуалне ометености, коморбидних стања и других релевантних параметара. Ови увиди допринеће бољем разумевању генотипско-фенотипске корелације и унапређењу дијагностичких алгоритама у клиничкој дијагностици.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Ова дисертација може значајно допринети унапређењу приступа (алгоритма) у клиничкој дијагностици код деце са глобалним развојним кашњењем и интелектуалном ометеношћу. Прецизно сагледавање дијагностичког доприноса секвенцирања нове генерације за индикацију ГРК/ИО допринеће бољем дефинисању индикационог подручја за овај метод у једној од кључних области педијатрије. Потенцијални допринос огледа се и у дефинисању начина интеграције геномских података са клиничким налазима, како пре теста тако и после теста, са посебним нагласком на постгенетичку евалуацију методом реверзног фенотипизирања. Значајан допринос биће и опис спектра генетичких узрока ГРК/ИО у педијатријској популацији у нашој средини, што ће омогућити поређење генетичко-епидемиолошких података са резултатима из других популација различитог етничког и географског порекла.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child* 2014;99:386–9.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; The American Psychiatric Association: Arlington, TX, USA, 2013.
3. Maia N, Nabais Sá MJ, Melo-Pires M, de Brouwer APM, Jorge P. Intellectual disability genomics: Current state, pitfalls and future challenges. *BMC Genomics* 2021;22:1–17.
4. Marrus N, Hall L. Intellectual Disability and Language Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2017;26:539–54.
5. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding—Genetic basis of intellectual disability. *F1000Research* 2016;5:599.
6. Khan I, Leventhal BL. *Developmental Delay*. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
7. Srivastava S, Love-Nichols J, Dies K, Ledbetter D, Martin C, Chung W, Hansen R. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: Exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2019;21:2413–21.
8. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, Pérez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2021;62:143–51.
9. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, Schoch K, Vellore K, McDonald M, Goldstein DB. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med* 2014;16:176–82.
10. Jo YH, Choi SH, Yoo HW, Kwak MJ, et al. Clinical use of whole exome sequencing in children with developmental delay/intellectual disability. *Pediatr Neonatol*. 2024 Sep;65(5):445–450. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.05.015. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38281861
11. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:2029–37.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
13. Leite AJDC, Pinto IP, Leijsten N, et al. Diagnostic yield of patients with undiagnosed intellectual disability, global developmental delay and multiples congenital anomalies using karyotype, microarray analysis, whole exome sequencing from Central Brazil. *PLoS ONE* 2022;17.
14. Dingemans AJM, Hinne M, Jansen S, et al. Phenotype based prediction of exome sequencing outcome using machine learning for neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2022;24:645–53.
15. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: Implications for providers. *Genet Med* 2017;19:209–14.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Значај секвенцирања целог егзома и реверзне фенотипизације у откривању наследне основе глобалног развојног кашњења и интелектуалне ометености у педијатрији" кандидата др Николе Илића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на примену савремених геномских технологија у клиничкој генетици. Истраживање доприноси бољем разумевању предиктивне вредности клиничких параметара за успех секвенцирања нове генерације, као и улози реверзне фенотипизације у тумачењу добијених резултата.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Николе Илића, али и ментора¹, доц. др Адријана Сарајлије и ментора² доц. др Горице Марић, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Николи Илићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, XX.07. 2025. године

1. Проф.др Татјана Пекмезовић

2. Проф.др Владислав Вукомановић

3. Доц.др Татјана Танковић