

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације:

"ЗНАЧАЈ АВИДИТЕТА ИМУНОГЛОБУЛИНА Г СПЕЦИФИЧНИХ ЗА ДЕЗМОГЛЕИН 1 И ДЕЗМОГЛЕИН 3 КОД ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД ПЕМФИГУС ВУЛГАРИСА"

Кандидат: Др Бранислав Лекић

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду од 17.03.2026. године, под бројем: 7/XIV-3/1-БЛ именована је Комисија за оценоу научне заснованости теме докторске дисертације "ЗНАЧАЈ АВИДИТЕТА ИМУНОГЛОБУЛИНА Г СПЕЦИФИЧНИХ ЗА ДЕЗМОГЛЕИН 1 И ДЕЗМОГЛЕИН 3 КОД ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД ПЕМФИГУС ВУЛГАРИСА" кандидата др Бранислава Лекића, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Душан Шкиљевић	Ванредни професор	Дерматовенерологија	МФУБ
др Дубравка Живановић	Ванредни професор	Дерматовенерологија	МФУБ
др Мирјана Гајић-Вељић	Ванредни професор	Дерматовенерологија	МФУБ
др Александра Плавшић	Доцент	Алергологија и имунологија	МФУБ
Др Весна Миличић	Ванредни професор	Дерматовенерологија	ФМН, Крагујевац

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милош Николић	Редовни професор	Дерматовенерологија	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 научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату:

Др Бранислав (Витомир) Лекић, рођен 1986. у Ужицу, дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 2011. године са просечном оценом 9,12. Специјализацију из дерматовенерологије завршио је 2021. на МФУБ са оценом одличан. Специјалистичке академске студије завршио је 2015. са радом „Значај имунофлуоресцентних метода у дерматолошкој дијагностици“. Од 2021/22. је студент докторских студија – модул Молекуларна медицина. Ужа специјализација из дерматолошке микологије уписана је 2022. Запослен је на Клиници за дерматовенерологију УКЦС. Изабран је у звање клиничког асистента 2022. и 2025. године на МФУБ.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. Maširević Mudrić I, Pelemiš J, **Lekić B**, Popadić S. Oral methotrexate in the treatment of Hailey–Hailey disease: a case report. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2024;33(2):103-105. M23, IF 0.6
2. Popadic S, Lalosevic J, **Lekic B**, Gajić-Veljcic M, Bonaci-Nikolic B, Nikolic M. Mastocytosis in children: a single-center long-term follow-up study. *Int J Dermatol.* 2023;62(5):616-620. M22, IF 3.1
3. Jovanovic D, Peric-Popadic A, Djuric V, Stojanovic M, **Lekic B**, Milicevic O, Bonaci-Nikolic B. Molecular diagnostics and inhibition of cross-reactive carbohydrate determinants in Hymenoptera venom allergy. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(3):e12230. M22, IF 5.1
4. Gajic-Veljcic M*, **Lekic B***, Nikolic M, Lalosevic J, Stojimirovic B, Bonaci-Nikolic B. Level and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to lactoferrin are useful biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2022;41(3):709-720. *equal contribution. M23, IF 3.1
5. Gavric G, **Lekic B**, Milinkovic Sreckovic M, Bosic M, Zivanovic D. Keratoacanthoma centrifugum marginatum associated with mechanical trauma: Response to acitretin-A case report and review of the literature. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13397. M22, IF 2.851.
6. Stojkovic-Filipovic J, **Lekic B**, Brasanac D, Lalosevic J, Gajic-Veljcic M, Nikolic M. Annular lichenoid dermatitis of youth-Recurrent case of rare skin disease treated with cyclosporine. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13285. M22, IF 2.851.
7. Stamenkovic HM, Lazarevic D, Stankovic T, Vojinovic J, **Lekic B**, Marinkovic A, Bosic M. Linear IgA dermatosis of the childhood-Report of an amoxicillin-induced case. *Dermatol Ther.* 2020;33(1):e13173. M22, IF 2.851.
8. Popadic S, **Lekic B**, Tanasilovic S, Bosic M, Nikolic M. Poikilodermatous mycosis fungoides with CD30-positive large cell transformation successfully treated by brentuximab vedotin. *Dermatol Ther.* 2020;33(1):e13152. M22, IF 2.851.
9. **Lekić B**, Gajić-Veljić M, Bonači-Nikolić B, Nikolić M. Penicillin-induced Cutaneous Necrotizing Eosinophilic Vasculitis with Cryofibrinogenemia. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2019;27(1):28-32. M23, IF 1.048.
10. Stojković-Filipović J, **Lekić B**, Milčić D, Milinković M. Pemphigus herpetiformis – A case report of a rare form of pemphigus and review of the literature. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(10):967-72. M23, IF 0.367.
11. Stojkovic-Filipovic J, Brasanac D, Bosic M, Boricic N, **Lekic B**. Expression of Minichromosome Maintenance Proteins in Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(3):165-172. M22, IF 1.863.
12. Gajic-Veljcic M, Bonaci-Nikolic B, **Lekic B**, Skiljevic D, Ciric J, Zoric S, Stojimirovic B, Nikolic M. Importance of low serum DNase I activity and polyspecific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in propylthiouracil-induced lupus-like syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2061-70. M21, IF 4.524.
13. **Lekić B**, Janković B, Nikolić M. Circumscribed Palmar Hypokeratosis – The First Case from South-East Europe. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2013;21(1):40-43. M23, IF 0.581.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (ужа научна област: Дерматовенерологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Испитивање клиничког и дијагностичког значаја авидитета имуноглобулина Г специфичних за дезмоглеин 1 (Дсг1) и дезмоглеин 3 (Дсг3) код пацијената оболелих од пемфигус вулгариса (ПВ), кроз анализу њихове повезаности са нивоом аутоантитела, клиничком активношћу и тежином болести, различитим клиничким фенотиповима, као и дефинисање оптималних граничних вредности авидитета за разликовање активне болести и ремисије.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитати корелацију између вредности авидитета и нивоа анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела код пацијената са активним ПВ, одређених квантитативним и семиквантитативним ЕЛИСА тестовима.
2. Испитати повезаност између авидитета анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела и клиничке активности ПВ, процењене ПДАИ скором, укључујући анализу разлика у вредностима авидитета код пацијената са благом, умерено тешком и тешком клиничком сликом, као и поређење авидитета код пацијената у активној фази болести и када уђу у клиничку ремисију.
3. Упоредити вредности авидитета анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела код пацијената са доминантно мукозним, мукокутаним и доминантно кутаним клиничким фенотиповима ПВ.
4. Показати да ли постоји корелација између авидитета анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела и титра пемфигусних аутоантитела одређених индиректном имунофлуоресценцијом код активног ПВ.
5. Одредити оптималне граничне вредности авидитета анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела које разликују пацијенте са благом од пацијената са умерено тешком и тешком болешћу, као и пацијенте у ремисији од оних са активном болешћу.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Авидитет анти-Дсг3 аутоантитела показује бољу повезаност са тежином клиничке слике ПВ, процењеном ПДАИ скоро, него концентрација анти-Дсг3 аутоантитела и авидитет анти-Дсг1 аутоантитела. Такође, пацијенти у клиничкој ремисији карактеришу се значајно нижим авидитетом анти-Дсг1 и анти-Дсг3 аутоантитела у поређењу са пацијентима са активном болешћу.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање је дизајнирано као кохортна студија. У истраживање ће бити укључени пацијенти дијагностиковани и лечени на Клиници за дерматовенерологију, Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС) у периоду од 1. јануара 2018. до 31. децембра 2025. Лабораторијска (имунолошка) дијагностика биће спроведена у Одељењу за високоспецијализовану ин витро дијагностику имунолошких и алерголошких обољења, Клинике за алергологију и имунологију, УКЦС.

Критеријуми за укључивање испитаника у студију: пацијенти старости ≥ 18 година; клиничка слика компатибилна са дијагнозом ПВ, укључујући присуство була и/или ерозија које захватају кожу и/или слузокожу; позитиван налаз директне имунофлуоресценције (ДИФ) перилезијске коже или слузокоже, који подразумева присуство интерцелуларних депозита имуноглобулина Г (IgG) и/или С3с унутар епидерма; хистопатолошки налаз компатибилан са дијагнозом ПВ, са супрабазалном акантолизом на узорцима биопсија лезионе коже или слузокоже; новодијагностиковани пацијенти који нису претходно лечени системском имуносупресивном терапијом за ПВ (глюкокортикостероиди, имуносупресиви, биолошки лекови). Пацијенти који испуњавају критеријуме за студију ће бити подељени у три клиничка фенотипа, на основу дистрибуције була и ерозија: доминантно мукозни (лезије само на слузокожи), мукокутани (лезије на кожи и слузокожи) и доминантно кутани (лезије само на кожи). Активност болести ће се проценити ПДАИ скором, при чему ће се користити збир кожных и слузокожних скорова. Болест се класификује као блага (ПДАИ ≤ 15), умерено тешка (>15 и ≤ 45) и тешка (≥ 45). Серуми који се прикупљају у фази активне болести за рутинску серолошку дијагностику (индиректна имунофлуоресценција и семиквантитативни ЕЛИСА тест за детекцију анти-Дсг3 и анти-Дсг1 аутоантитела) се чувају замрзнути на -80°C за будуће анализе, које укључују квантитативни ELISA тест и модификовани ELISA тест са уреом за одређивање авидитета. Исто тестирање спроводи се и на узорцима исте групе пацијената када уђу у клиничку ремисију, која се дефинише одсуством активних лезија, без обзира на терапијски статус. Квантитативна детекција IgG аутоантитела против Дсг1 и Дсг3 ће се одредити комерцијално доступним ELISA сетовима (EUROIMMUN, Lübeck, Germany), док ће се процена авидитета IgG аутоантитела против Дсг1 и Дсг3 одредити модификованом ELISA методом заснованом на већ поменутом комерцијалним тестовима уз додатни корак денатурације хаотропним агенсом (5M уреа). У студији ће се користити дескриптивне и инференцијалне статистичке методе за анализу клиничких и серолошких података. Дескриптивна анализа обухватиће фреквенције, мере централне тенденције и дисперзије. За поређење група користиће се ANOVA за параметарске и Kruskal–Wallis или Mann–Whitney тест за непараметарске податке. Корелације између ПДАИ скорa и серолошких параметара процењиваће се одговарајућим тестовима корелације. Лонгитудиналне промене анализираће се т-тестом за упарене узорке или Wilcoxon тестом, у зависности од расподеле података. ROC анализа биће примењена за одређивање оптималних граничних вредности концентрација и авидитета. Ради процене јачине повезаности између серолошких маркера и клиничких исхода, биће израчунати односи шанси са 95% интервалима поверења. Резултати ће бити приказани табеларно и графички, уз ниво значајности $p < 0.05$. Анализе ће бити рађене у IBM SPSS Statistics верзије 31.0.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Очекује се да резултати овог истраживања покажу да авидитет анти-Дсг3 аутоантитела представља поузданији показатељ активности и тежине ПВ у односу на њихову концентрацију одређену стандардним ELISA тестовима. Предвиђа се да ће вредности авидитета анти-Дсг1 и анти-Дсг3 аутоантитела варирати у зависности од клиничког фенотипа болести, као и да ће бити ниже код пацијената у клиничкој ремисији у односу на активну фазу. Додатно, очекује се да ће дефинисање оптималних граничних вредности авидитета омогућити прецизнију процену активности болести и разграничење између благе, умерено тешке и тешке форме, као и разликовање активне болести од ремисије.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Оригинални научни допринос огледа се у томе што се у овом систематском испитивању по први пут испитује авидитет анти-Дсг1 и анти-Дсг3 антитела код пацијената са ПВ, применом модификоване ELISA методе са уреом. Овим приступом прелази се са просте квантификације на функционалну карактеристику аутоантитела, што може допринети прецизнијој дијагностици, индивидуализацији терапије и ефикаснијем праћењу одговора на лечење код пацијената оболелих од ПВ.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82:575-85.
2. Schmitt T, Waschke J. Autoantibody-Specific Signalling in Pemphigus. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:701809.
3. Sielski L, Baker J, DePasquale MC, et al. Desmoglein compensation hypothesis fidelity assessment in Pemphigus. *Front Immunol*. 2022; 13:969278.
4. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2016; 25:839-46.
5. Sinha AA, Sajda T. The Evolving Story of Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris: Development of the "Super Compensation Hypothesis". *Front Med (Lausanne)*. 2018; 14:5:218.
6. Hashimoto T, Ishii N, Demitsu T. Response to the letter to the editor by Muro et al. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95:873-4.
7. Correa VA, Rodrigues TS, Portilho AI, et al. Modified ELISA for antibody avidity evaluation: The need for standardization. *Biomed J*. 2021; 44:433-438.
8. Zeng Y, Lin Y, Wang X, et al. Assessment of a high-avidity IgG ANAs for the diagnosis and activity prediction of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2020; 39:2619-29.
9. Gajic-Veljic M, Lekic B, Nikolic M, et al. Level and avidity of antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to lactoferrin are useful biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022; 41:709-720.
10. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:1323-8.
11. Savvateeva E, Sokolova V, Yukina M, et al. Microarray-Based Avidity Assay for Assessment of Thyroid Autoantibodies. *Diagnostics (Basel)*. 2025; 15:341.
12. Hébert V, Boulard C, Houivet E, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. *J Invest Dermatol*. 2019; 139:31-7.
13. Zhelyazkova ZH, Abadjieva TI, Gardjeva PA, et al. Desmoglein autoantibodies and disease severity in pemphigus patients - correlations and discrepancies. *Folia Med (Plovdiv)*. 2023; 65:969-74.
14. Mohebi F, Tavakolpour S, Teimourpour A, et al. Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies. *BMC Dermatol*. 2020; 20:13.
15. Zhou Y, Wang Y, Wang M, et al. Factors associated with persistent anti-desmoglein positivity after remission in pemphigus vulgaris: a prospective registry-based cohort study. *Front Immunol*. 2025 May 13; 16:1557556.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Значај авидитета имуноглобулина Г специфичних за дезмоглеин 1 и дезмоглеин 3 код пацијената оболелих од пемфигус вулгариса" кандидата др Бранислава Лекића значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на

имунопатогенезу, дијагностику и процену активности пемфигус вулгариса. Очекује се да резултати истраживања допринесу бољем разумевању улоге авидитета анти-Дсг аутоантитела као поузданијег маркера активности и тежине болести у односу на њихову концентрацију. Такође, дефинисање граничних вредности авидитета може имати значајну клиничку примену у праћењу тока болести, разликовању активне фазе и ремисије, као и у индивидуализацији терапијског приступа код пацијената са пемфигус вулгарисом.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Бранислава Лекића, али и ментора, проф. др Милоша Николића, 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 Браниславу Лекићу одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 17. април 2026. године

1. Проф. др Душан Шкиљевић

2. Проф. др Дубравка Живановић

3. Проф. др Мирјана Гајић-Вељић

4. Доц. др Александра Плавшић

5. Проф. др Весна Миличић