Биолошки факултет
Број захтева: 50/162-1
Датум: 14. 9. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

З А Х Т Е В

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању 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: **Бранка Б. Нешић**

студент докторских студија на студијском програму: Биологија, модул: Генетика, уписан на докторске студије 2015/2016 године,

пријавио је тему докторске дисертације дана 14. 5. 2021. под називом:

„Повезаност полиморфизама гена укључених у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

Универзитет је дана 23. 9. 2021. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2578/4-21 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“

Име и презиме ментора: др Марија Савић Веселиновић, доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет и др Ивана Грубиша, научни сарадник, Клиничко болнички центар Звездара, Београд.

Комисија за оцену докторске дисертације образована је на седници одржаној 15. 5. 2026. год, одлуком Факултета под бр. 50/94 у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Бранка Зукић	научни саветник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2.	др Софија Павковић-Лучић	редовни професор	генетика и еволуција	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
3.	др Катарина Зељић	ванредни професор	генетика и еволуција	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 26. 6. 2026. године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној 14. 9. 2026. године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 14. 9. 2026. године, одлуком факултета под бр. 50/161, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Бранка Зукић	научни саветник	молекуларна биологија	Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство
2.	др Софија Павковић-Лучић	редовни професор	генетика и еволуција	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
3.	др Катарина Зељић	ванредни професор	генетика и еволуција	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

50/162 - 14. 9. 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 X редовној седници одржаној 14. 9. 2026. године, донело је

ОДЛУКУ

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

Бранке Б. Нешић, под називом:

„Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“

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

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

- др Софија Павковић-Лучић, редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет – члан,

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

Универзитет је дана 23. 9. 2021. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2578/4-21 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

О б р а з л о ж е њ е

Наставно-научно веће Факултета, на седници оджаној 14. 9. 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. **Nesic B**, Jelovac M, Karan-Djurasevic T, Vrinic Kalem D, Svorcan P, Zukic B, Grubisa I. Genetic risk of alcohol-related liver cirrhosis: Associations of *PNPLA3*, *TM6SF2*, and a two-variant polygenic risk score. Biomolecules and Biomedicine. 2025; 26(6):1006-1016. **M22** **M22**
   Линк ка публикацији на интернету:
   https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/13261

2. **Nešić B**, Jelovac M, Ristivojević B, Vrinić Kalem D, Svorcan P, Zukić B, Grubiša I. The role of *GSTM1* and GSTT1 deletion variants and alcohol consumption profile in the development of alcoholic liver cirrhosis. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. 2026;154(3-4):164-170. **M23** **M23**
   Линк ка публикацији на интернету:
   https://doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81792600028N

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 VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 15. 5. 2026. године, на основу молбе ментора, др Иване Грубише, научног сарадника на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитета у Београду и др Марије Савић Веселиновић, ванредног професора на Биолошком факултету, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације Бранке Б. Нешић, дипломираног молекуларног биолога и физиолога, специјалиста биолог, студента докторских студија Биолошког факултета Универзитета у Београду под насловом: „Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“, у саставу: др Бранка Зукић, научни саветник, Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду; др Софија Павковић-Лучић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду и др Катарина Зељић, ванредни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду.

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

И З В Е Ш Т А Ј

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Бранке Б. Нешић **„Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“** представља оригинално истраживање које за тему има откривање потенцијалних молекуларно генетичких биомаркера и других фактора ризика за развој и прогресију алкохолне цирозе јетре анализом испитаника у Србији.

Ова докторска дисертација је урађена у Клиничко болничком центру „Звездара“ у Београду.

Докторска дисертација је написана у складу са упутством о облику и садржају докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду и садржи: Насловну страну на српском и енглеском језику, Податке о менторима и члановима комисије, Резиме на српском и енглеском језику са кључним речима, Листу скраћеница, Садржај, Текст по поглављима, Списак литературе и Прилоге. Докторска дисертација написана је на 92 странице, садржи 17 слика и 23 табеле. Дисертација је подељена на 7 поглавља: **Увод** (1-17. страна), **Циљеви** (18-19. страна), **Материјал и методе** (20-31. страна), **Резултати** (32-56. страна), **Дискусија** (57-69. страна), **Закључци** (70-72. страна) и **Литература** (73-91. страна). У прилозима се налазе: Одлука Етичког одбора Клиничко болничког центра „Звездара“ у Београду којом је дата сагласност за спровођење

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

Анализа докторске дисертације

Поглавље **Увод** је организовано у четири повезане и логички заокружене целине. У уводним разматрањима, кроз преглед савремених епидемиолошких података о глобалној и националној конзумацији алкохолних пића, као и учесталости алкохолне цирозе јетре (АЦЈ), јасно је указано на јавноздравствени значај овог проблема и неопходност правовремене ране дијагностике и примарне превенције.

У првом потпоглављу кандидаткиња даје концизан преглед анатомско-хистолошке грађе и кључних функција јетре, као неопходну основу за разумевање материје. На то се надовезује друго потпоглавље, посвећено клиничко-патолошким обележјима цирозе јетре, дијагностичким критеријумима и приступима у лечењу болести.

У трећем потпоглављу дат је детаљан опис комплексне патогенезе АЦЈ. У овом сегменту су посебно наглашени и детаљно објашњени кључни молекуларни механизми као што су оксидативни стрес, хронична инфламација и интрацелуларна акумулација липида који заједнички доводе до деструкције паренхима, настанка и прогресије болести ка иреверзибилном стадијуму.

Четврто потпоглавље доноси свеобухватан преглед фактора ризика за развој цирозе. У уводном делу укратко су систематизовани клинички значајни фактори, укључујући обрасце конзумирања алкохола, као и демографске и метаболичке карактеристике болесника. Већи део овог потпоглавља је посвећен генетичкој предиспозицији, уз детаљан приказ појединачних нуклеотидних полиморфизама у генима *PNPLA3* (rs738409), *TM6SF2* (rs58542926), *CYP2E1* (rs2031920), *TNF-α* (rs361525 и rs1800629), као и ефеката делеција *GSTM1* и *GSTT1* гена. Уз опис физиолошке улоге њихових продуката, кандидаткиња подробно разматра функционалне последице ових измена, механизме њиховог настанка и патофизиолошке путеве којима утичу на подложност за развој и прогресију АЦЈ. Критичким освртом на релевантне литературне податке, у овом делу је успешно постављена теоријска основа о значају поменутих генетичких варијанти као потенцијалних биомаркера за рану процену индивидуалног ризика за развој АЦЈ и персонализованом приступу лечењу.

У поглављу **Циљеви,** као основни циљ истраживања наведена је идентификација молекуарлно генетичких биомаркера повезаних са развојем АЦЈ. Анализом гена *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1*, *TNF-α*, *PNPLA3* и *TM6SF2*, као и испитивањем њихове повезаности са животним навикама и другим карактеристикама болесника, ова дисертација поставља научне основе за стратификацију болесника у групе ризика. Овакав приступ могао би да омогући оптимизацију лечења и правовремену интервенцију пре него што оштећење јетре постане иреверзибилно. С тим у вези су јасно и таксативно наведени појединачни циљеви докторске дисертације:

1. утврђивање учесталости алела и генотипова одабраних варијанти *CYP2E1*, *TNF-α*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GSTM1* и *GSTT1* гена код групе болесника са АЦЈ и у контролној групи испитаника;

2. поређење учесталости алела и генотипова анализираних генских варијанти између групе болесника са АЦЈ и контролне групе;

3. испитивање повезаности алела и генотипова са навикама конзумације алкохола, демографским, клиничким и биохемијским подацима болесника;

4. анализа асоцијације алелских варијанти или генотипова испитиваних полиморфизама појединачних гена *CYP2E1*, *TNF-α*, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GSTM1* и *GSTT1* са ризиком за развој АЦЈ, као и конструкција модела полигенског скора ризика (ПРС) ради процене кумулативног ефекта испитиваних варијанти на развој АЦЈ;

5. идентификација генетичких (полиморфизми наведених гена) и негенетичких фактора (демографски подаци, навике конзумирања алкохола, клинички и биохемијски параметри) који значајно доприносе тежини клиничке слике и брзини развоја болести код болесника са АЦЈ.

Поглавље **Материјал и методе** подељено је у три целине у којима су детаљно приказани поступак селекције испитаника, методе коришћене за детекцију генетичких варијанти и статистички алати примењени за обраду података.

У првом потпоглављу детаљно су приказани начин постављања дијагнозе, критеријуми за укључивање и искључивање испитианика из студије, прикупљање података о навикама конзумирања алкохола, као и дефинисање варијабли коришћених у анализи. Такође, наведени су и критеријуми за укључивање испитаника у контролну групу.

Друго потпоглавље елаборира лабораторијске технике коришћене за детекцију анализираних генетичких варијанти. Наведени су протоколи за изолацију ДНК, електрофорезу на агарозном гелу и умножавање одабраних региона ДНК методом ланчане реакције полимеразе (енг. *polymerase chain reaction*, PCR). Описана је генотипизација применом методе полиморфизма дужине рестрикционих фрагмената (енг. *restriction fragment length polymorphism*, RFLP) којој претходи PCR (PCR-RFLP), као и мултиплекс PCR метода коришћена за детекцију делеција *GSTM1* и *GSTT1* гена.

У трећем потпоглављу наведени су статистички тестови коришћени за обраду и анализу прикупљених података и добијених резултата. Први део потпоглавља представља преглед тестова примењених у анализи прикупљених анамнестичких, демографских, клиничких и лабораторијских података. Други део приказује тестове коришћене за анализу асоцијације анализираних генетичких варијанти са развојем болести, као и њихове повезаности са другим испитиваним параметрима. На крају овог потпоглавља описан је поступак формирања модела полигенског скора ризика, праћен тестовима за њихову евалуацију и методама интерне валидације.

Избор молекуларно-генетичких и статистичких метода усклађен је са постављеним циљевима истраживања, што омогућава поузданост у процени асоцијације испитиваних генетичких варијанти са ризиком за развој АЦЈ.

Резултати су приказани у седам потпоглавља у облику табела и слика са адекватним објашњењима и позивима на исте у тексту докторске дисертације.

У првом потоглављу приказани су резултати који се односе на анализу демографских параметара, образаца конзумирања алкохола, као и биохемијских и клиничких карактеристика 118 болесника са АЦЈ. Анализирана је и брзина појаве првих озбиљних компликација (декомпензације) у зависности од старости болесника при почетку конзумирања алкохолних пића. Утврђено је да код особа које су почеле да конзумирају алкохол са 23 или више година брже долази до декомпензације цирозе. У овом делу је приказано и поређење демографских карактеристика болесника и контролне групе, при чему нису уочене значајне разлике између поменутих група.

У наредна два потпоглавља приказани су резултати анализе учесталости и асоцијације генотипова и алела варијанти rs738409 у гену *PNPLA3,* rs58542926 у гену *TM6SF2,* rs2031920 у гену *CYP2E1,* као и варијанти rs361525 и rs1800629 у гену *TNF-α* са болешћу. Одређена је учесталост сваке варијанте и извршено поређење заступљености алела и генотипова између групе оболелих и контролне групе. На основу расподеле генотипова утврђено је да су обе групе биле у Харди – Вајнберговој равнотежи за све тестиране гене. Учесталости мање заступљених алела rs738409 у гену *PNPLA3,* rs58542926 у гену *TM6SF2,* rs2031920 у гену *CYP2E1* и rs361525 у гену *TNF-α* биле су значајно веће у групи болесника са АЦЈ, што указује на њихову потенцијалну улогу фактора ризика за развој болести. У случајевима ретких генотипова за анализу асоцијација коришћен је доминантни модел наслеђивања. Генотип GG *PNPLA3* гена показао је најјачу асоцијацију са ризиком за развој АЦЈ. Значајна повезаност са болешћу уочена је и за варијанте *TM6SF2* и *CYP2E1* гена, док је варијанта *TNF-α* rs361525 имала умерену позитивну асоцијацију. Насупрот томе, дистрибуција ређег алела (A) варијанте rs1800629 у гену *TNF-α* била је уједначена између група и није показала значајну повезаност са болешћу.

У четвртом потпоглављу описан је начин конструкције два ПРС модела. Примењен је хијерархијски приступ, при чему је иницијално конструисан 2-ПРС модел базиран на два анализирана гена (*PNPLA3* и *TM6SF2*), а затим је модел проширен укључивањем и осталих анализираних варијанти. Оба конструисана ПРС су била значајно виша код болесника у односу на контролну групу. Испитаници су затим стратификовани у групе ризика на основу вредности ПРС ради прецизније градације генетичког оптерећења. У случају оба конструисана модела, резултати логистичке регресије су показали да је ризик за развој болести вишеструко већи за испитанике са највишим ПРС (припадници групе високог ризика) у односу на припаднике групе ниског ризика. Оба модела показала су добру калибрацију, високу стабилност након интерне валидације и умерену дискриминаторну способност.

У наредном потпоглављу приказани су резултати анализе учесталости и асоцијације комплетних делеција *GSTM1* и *GSTT1* гена са АЦЈ. Прво је приказано поређење демографских карактеристика између ове две групе, а затим анализа разлике у дистрибуцији делеција *GSTM1* и *GSTT1* гена између групе болесника са АЦЈ и контролне групе. Уочено је да је делеција *GSTM1* гена значајно чешће присутна код болесника у односу на контролну групу. Резултати логистичких регресија показали су значајну повезаност делеције *GSTM1* гена са ризиком за развој болести, док делеција *GSTT1* гена није била асоцирана са ризиком за АЦЈ. Након тога, приказани су резултати анализе комбинованих *GSTM1* и *GSTT1* генотипова, који су показали да су носиоци дуплих делеција имали изузетно висок ризик од обољевања. Кумулативни ефекат ових делеција додатно је потврђен анализом разлике у дистрибуцији ПРС конструисаног на бази ова два гена, при чему су болесници са АЦЈ имали значајно више вредности овог скора ризика.

У шестом потпоглављу приказани су резултати асоцијације испитиваних генетичких варијанти са обрасцима конзумирања алкохола, биохемијским параметрима и клиничким карактеристикама болесника. Поређења су извршена између група формираних на основу генотипова сваког анализираног гена. Резултати су показали да су носиоци CC генотипа *PNPLA3* конзумирали значајно веће количине алкохола у односу на носиоце CG и GG генотипа, што је такође уочено и код особа код којих није детектована комплетна делеција *GSTM1* гена. Насупрот томе, делеција *GSTT1* гена била је повезана са дужим периодом конзумирања алкохола пре постављања дијагнозе. Старост при започињању конзумирања алкохола није се разликовала између група. Уочене су и одређене разлике у лабораторијским параметрима: код генотипова са G алелом *PNPLA3* гена детектоване су веће вредности аланин аминотрансферазе (АЛТ); ниво серумског албумина био је виши код носилаца ређих алела *CYP2E1* и *TNF-α* -308, док су виши нивои билирубина детектовани код носилаца c1/c1 генотипа *CYP2E1* гена. Уочена је и повезаност делеције *GSTM1* гена са порталном хипертензијом, као и чешћа појава асцитеса код носилаца c1/c1 генотипа *CYP2E1* гена. Међутим, након Бенјамини-Хохберг корекције за вишеструко тестирање, ниједна од уочених асоцијација није задржала значајност.

У последњем потпоглављу приказани су резултати анализе фактора који утичу на тежину клиничке слике. Највећи број болесника укључених у истраживање имао је теже облике болести, односно декомпензовану цирозу. Ниједан од параметара повезаних са навикама у конзумирању алкохола није био асоциран са тежином болести. Код болесника са декомпензованом цирозом детектоване су ниже вредности АЛТ и више вредности алкалне фосфатазе (АЛП). Од анализираних генетичких варијанти, једино је c1/c2 генотип *CYP2E1* гена био чешће заступљен код болесника у компензованој фази болести, а мултиваријабилна регресиона анализа је показала да овај генотип има протективни ефекат и смањује ризик од декомпензације. Током праћења болести, код дела болесника забележена је прогресија болести у правцу развоја хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ). Ниједан од анализираних демографских, биохемијских и клиничких параметара, као ни

карактеристика везаних за навике у конзумирању алкохола није био повезан са развојем ХЦЦ-а. Од анализираних генетичких фактора, једино је G алел *PNPLA3* гена био чешће детектован код болесника са ХЦЦ-ом.

Поглавље **Дискусија** организовано је у седам целина које редоследом прате приказане резултате. Резултати су критички дискутовани у контексту задатих циљева и података из доступне литературе.

У првом делу дискутоване су демографске карактеристике и обрасци конзумирања алкохола код болесника са АЦЈ. Разматрана је неравномерна заступљеност полова, као и могући узроци веће инциденце мушкараца међу оболелима. Такође, у овом делу је кандидаткиња понудила потенцијално објашњење брже декомпензације цирозе код болесника који почињу са прекомерном конзумацијом алкохола након 23. године живота у односу на особе које почињу раније.

У наредна два потпоглавља су дискутовани резултати који се односе на испитивање асоцијације варијанти у *PNPLA3, TM6SF2, CYP2E1* и *TNF-α* генима са ризиком за развој АЦЈ. Објашњена је биолошка основа уочених асоцијација и извршено поређење са резултатима других аутора уз критички осврт на сличности и разлике међу студијама.

Четврто потпоглавље посвећено је анализи конструисаних ПРС модела и њиховом поређењу са моделима из литературе. Разматрана је потенцијална примена ових модела, базираних на две, односно пет испитиваних варијанти, у стратификацији ризика у клиничкој пракси. Кандидаткиња је јасно навела ограничења ових модела и дала препоруке за будућа побољшања.

У наредном потпоглављу тумачени су резултати асоцијације делеција *GSTM1* и *GSTT1* гена, као и комбинованог ефекта ових делеција, на ризик за развој болести, уз поређење са резултатима других аутора. Дат је и преглед литературе која се односи на асоцијацију ових делеција са другим болестима код пацијената у Србији.

У шестом потпоглављу дискутовани су резултати анализе повезаности генотипова испитиваних гена са другим факторима ризика (навикама конзумирања алкохола, демографским карактеристикама, клиничким и биохемијским параметрима). Кандидаткиња је, уз поређење са подацима из литературе, предложила могуће биолошке механизме уочених асоцијација. Указано је на ограничења добијених налаза, пре свега на малу до умерену снагу ефекта и губитак значајности након корекције за вишеструко тестирање.

У седмом потпоглављу дискутовани су фактори који утичу на тежину и прогресију АЦЈ. Дискутован је значај *Child-Pugh* класификације као показатеља тежине болести, улога АЛТ и АЛП као биохемијских маркера декомпензације, као и потенцијално протективна улога *CYP2E1* c1/c2 генотипа у прогресији болести. У наставку су анализирани генетички фактори (*PNPLA3* и *GSTM1*), који су се издвојили као потенцијални маркери ризика за развој ХЦЦ-а код болесника са АЦЈ. Размотрени су

могући механизми који повезују оксидативни стрес и акумулацију липида са канцерогенезом. Резултати су критички упоређени са подацима из литературе, а јасно су наглашена ограничења студије, нарочито мали број испитаника који је развио ХЦЦ у току овог истраживања. Истакнут је значај даљег истраживања у циљу развоја персонализованог приступа процени ризика и праћења болесника.

На основу резултата докторске дисертације, кандидаткиња је на јасан и систематичан начин изнела закључке у оквиру поглавља **Закључци**. У складу са приказаним резултатима, изведени су следећи закључци (преузети из докторске дисертације):

1. Варијанте rs738409 у гену *PNPLA3,* rs58542926 у гену *TM6SF2,* rs2031920 у гену *CYP2E1* и rs361525 у гену *TNF-α* идентификоване су као значајни маркери ризика и имају потенцијалну вредност као део генетичког панела за процену ризика за развој АЦЈ, при чему се *PNPLA3* GG генотип издваја као најзначајнији независни предиктор.

2. Делеција *GSTM1* гена се такође издваја као значајан маркер ризика за развој АЦЈ, који је повећан у комбинацији са делецијом *GSTT1* гена, што потврђује важност кумулативног ефекта поремећаја оксидативне заштите.

3. На основу добијених резултата може се закључити да конструкција ПРС модела представља поуздан приступ за стратификацију индивидуа према ризику за развој АЦЈ. Добијени резултати указују да интеграција два анализирана гена (*PNPLA3* и *TM6SF2*) у оквиру ПРС приступа може допринети прецизној процени индивидуалне предиспозиције за развој АЦЈ и унапредити разумевање генетичке основе интериндивидуалних разлика у подложности и прогресији болести. Такође, отвара се могућност примене ПРС у персонализованом приступу идентификацији и праћењу болесника са повећаним ризиком за АЦЈ у клиничкој пракси.

4. Потребно је тестирати ПРС модел на већим, мултицентричним кохортама уз укључивање додатних варијанти, као и других карактеристика болесника како би се повећала прецизност предвиђања и стабилност модела у различитим популацијама пре увођења у клиничку праксу.

5. Клиничка прогресија и декомпензација су под утицајем метаболичких фактора (АЛТ и АЛП), док је c1/c2 генотип *CYP2E1* идентификован као протективни фактор у прогресији АЦЈ, ово указује на значај раног праћења и контроле биохемијских параметара у клиничкој пракси.

6. Добијени резултати указују да генетички фактори имају веома значајну, али не и искључиву улогу у настанку, прогресији и клиничкој манифестацији АЦЈ.

Присуство GG генотипа *PNPLA3* издвојило се као најснажнији фактор ризика за развој болести независно од количине конзумираног алкохола, док су *GSTM1* и *GSTT1* гени показали протективни ефекат у контексту толеранције на алкохол. Истовремено, ограничена повезаност испитиваних варијанти са анализираним биохемијским параметрима и појединим компликацијама болести указује да варијабилност клиничке слике АЦЈ зависи од метаболичких и других индивидуалних фактора.

7. Налази који повезују c1/c1 генотип *CYP2E1* са асцитесом, делецију *GSTM1* гена са порталном хипертензијом, GG генотип *PNPLA3* и активни *GSTM1* генотип са хепатоцелуларним карциномом додатно сугеришу да генетичке варијанте могу допринети разликама у току и компликацијама болести, али да саме по себи нису довољне за потпуно објашњење клиничког фенотипа. Посебан значај имају метаболички параметри АЛТ и АЛП као показатељи прогресије и декомпензације болести, што указује на значај раног праћења биохемијских параметара у клиничкој пракси. Почетак конзумирања алкохола после 23. године живота је једини фактор који је имао утицај на брзину декомпензације цирозе у нашој кохорти.

8. Свеукупно, резултати ове дисертације потврђују потенцијал интеграције генетичких, али и клиничко-биохемијских показатеља у унапређењу процене ризика и индивидуализованог приступа болесницима са АЦЈ, али и указују на потребу за даљим валидационим студијама на већим и мултицентричним кохортама пре увођења у клиничку праксу.

У поглављу **Литература**, цитиране су 234 публикације објављене у међународним и националним часописима, као и релевантне књиге. Литературни извори су правилно цитирани и уједначено наведени у тексту дисертације. Коришћена литература је релевантна, актуелна и у складу са тематиком и циљевима истраживања ове докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Nesic B**, Jelovac M, Karan-Djurasevic T, Vrinic Kalem D, Svorcan P, Zukic B, Grubisa I. Genetic risk of alcohol-related liver cirrhosis: Associations of *PNPLA3*, *TM6SF2*, and a two-variant polygenic risk score. Biomolecules and Biomedicine. 2025; 26(6):1006-1016. **M22**
   Линк ка публикацији на интернету:
   https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/13261

2. **Nešić B**, Jelovac M, Ristivojević B, Vrinić Kalem D, Svorcan P, Zukić B, Grubiša I. The role of *GSTM1* and GSTT1 deletion variants and alcohol consumption profile in the development of alcoholic liver cirrhosis. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. 2026;154(3-4):164-170. **M23**
   Линк ка публикацији на интернету:
   https://doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81792600028N

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Nesic B**, Grubisa I, Djordjevic J, Vrinic Kalem D, Svorcan P. Association of *PNPLA3* and *TM6SF2* variants with alcoholic liver cirrhosis in Serbian population. 51st European Society of Human Genetics Conference, Milan, Italy, 2018. European Journal of Human Genetics (2019) 27(1), 908-908. **M34**
   https://doi.org/10.1038/s41431-019-0408-3
2. Zekavica M, Nešić B, Morača Ž, Vrinić Kalem D, Branković M, Svorcan P, Grubisa I. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms -238G>A and -308G>A as a genetic markers for the development of alcohol related liver cirrhosis. 2nd B&H Symposium of Laboratory Geneticists and Molecular Biologists with International Participation, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, 10-11 May 2024. Genetics & Applications: 2024, special edition: Book of abstract:p49. **M34**
   https://genapp.ba/editions/index.php/journal/article/view/210/155
3. Zekavica M, Jelovac M, Vrinić Kalem D, Svorcan P, **Nešić B**: Association of *CYP2E1* RsaI and *TNF-A* promoter variants with onset of alcohol-related liver cirrhosis. 7th Congress of the Serbian Genetic Society, Zlatibor, Serbia, 2024: 124-124, ISBN: 978-86-87109-18-6. **M34**
   https://dgskongres.rs/registration-and-abstract-submission/
4. Grubiša I, **Nešić B**, Jelovac M, Karan Djurašević T, Vrinić Kalem D, Svorcan P, Marjanović I, Ristivojević B, Zukić B. Polygenic risk score and genetic markers in alcohol-related cirrhosis. 15th Balkan congress of human genetics and 3rd Alpe Adria meeting of human genetics, Bled, Slovenia, October 2025. vol 28, (Suppl 1), 188-188, ISSN 2199-5761. **M34**

https://www.bledgenetics2025.com/_files/ugd/49b14b_2e4c7116907f495da981dcddcb1761d0.pdf

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. Zekavica M, **Nešić B**, Vrinić Kalem D, Branković M, Svorcan P, Grubiša I. *GSTM1 null* and combined *GSTM1/GSTT1 null* genotypes as genetic markers for the development of alcoholic liver cirrhosis in alcoholics in Serbia. CoMBoS2 – The Second Congress of Molecular Biologists of Serbia, Belgrade, 06-08 October 2023. Book of abstracts, 174-174, Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering (IMGGE), University of Belgrade. ISBN: 978-86-7078-173-3. **M64**
https://indico.bio.bg.ac.rs/event/4/attachments/6/492/Abstract%20Book-CoMBoS2-TMB.pdf

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Бранке Б. Нешић** послата је дана 22. 6. 2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили истог дана.

На основу анализе коју је Универзитетска библиотека „Светозар Марковић“ спровела коришћењем програма iThenticate, као и извештаја достављеног менторима, констатујемо да индекс сличности за поднет текст износи 5%. Увидом у Извештај утврђено је подударање са укупно 108 извора. Детаљном анализом Извештаја и појединачних сегмената поклапања утврђено је да је подударање са сваким од наведених изворима мањи од 1%. Уочена поклапања односе се на називе институција, звања и афилијације чланова комисија и ментора, уобичајених фраза којима се исказује захвалност, као и на стручне термине, скраћенице и статистичке појмове карактеристичне за научну област којој докторска дисертација припада. Такође, поклапања обухватају и стандардне изразе који се користе приликом приказивања и дискусије резултата, што је све у складу са чланом 9. Правилника.

Када се све наведено узме у обзир, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, може се закључити да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Бранке Б. Нешић под насловом ”**Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре**“, те да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње Бранке Б. Нешић под насловом: **„Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“** представља оригиналан научни рад који се бави идентификацијом молекуларно генетичких биомаркера за алкохолну цирозу јетре у српској популацији, као и идентификацијом предиктора брзине развоја и прогресије болести. Теза се одликује јасно дефинисаним циљевима, адекватно планираним и успешно реализованим истраживачким поступком. Научни и практични значај дисертације огледа се у доприносу развоју персонализоване медицине код болесника са алкохолном цирозом јетре у Србији. Добијени резултати указују на могућност примене генетичких панела у персонализованом приступу идентификацији, процени ризика и праћењу болесника са повећаним ризиком за АЦЈ у клиничкој пракси.

Остварени резултати објављени су у оквиру два оригинална научна рада и представљени су на четири међународне и једној националној конференцији, што потврђује актуелност, научну вредност и значајност добијених резултата. Текст дисертације је прошао проверу оригиналности.

На основу увида у експериментални рад, постигнуте резултате и написану докторску дисертацију, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и има задовољство да предложи Наставно научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Бранке Б. Нешић и омогући кандидаткињи јавну одбрану рада.

КОМИСИЈА:

У Београду, 26. 6. 2026. године

_____

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

_____

др Софија Павковић-Лучић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

_____

др Катарина Зељић, ванредни професор,
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 **Бранке Б. Нешић**, број индекса Б3050/2015, послата је дана 22. 6. 2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментори су добили истог дана.

На основу анализе коју је Универзитетска библиотека „Светозар Марковић“ спровела коришћењем програма iThenticate, као и извештаја достављеног менторима, констатујемо да индекс сличности за поднет текст износи 5%. Увидом у Извештај утврђено је подударање са укупно 108 извора. Детаљном анализом Извештаја и појединачних сегмената поклапања утврђено је да је подударање са сваким од наведених изворима мањи од 1%. Уочена поклапања односе се на називе институција, звања и афилијације чланова комисија и ментора, уобичајених фраза којима се исказује захвалност, као и на стручне термине, скраћенице и статистичке појмове карактеристичне за научну област којој докторска дисертација припада. Такође, поклапања обухватају и стандардне изразе који се користе приликом приказивања и дискусије резултата, што је све у складу са чланом 9. Правилника.

Када се све наведено узме у обзир, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, може се закључити да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Бранке Б. Нешић под насловом ”Повезаност полиморфизама гена чији продукти су укључени у антиоксидативне процесе, инфламацију и метаболизам липида са алкохолном цирозом јетре“, те да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 23. 6. 2026.

Ментори

_____

др Ивана Грубиша, научни сарадник,
Универзитет у Београду - Институт за молекуларну
генетику и генетичко инжењерство

_____

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

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

42/4 - 12. 3. 2021.

На основу члана 93. став 4. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана24а став 3. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, број 15/297 од 20.05.2014. године, а на захтев Бранке Нешић, студента докторских студија, Наставно-научно веће Факултета, на V редовној седници одржаној 12. 3. 2021. године, донело је

О Д Л У К У

Бранки Нешић, Б3050/2015, студенту докторских студија на Биолошком факултету у Београду, одобрава се продужетак рока за завршетак студија најкасније до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма, односно до 30.09.2024. године.

О б р а з л о ж е њ е

Бранка Нешић, уписала је докторске студије на Биолошком факултету у Београду школске 2015/2016. године.

Пре истека наведеног рока, 30.09.2021. године, именована је поднела захтев Наставно-научном већу Факултета да јој се продужи рок за завршетак студија у складу са Статутом Факултета наводећи као разлог проблеме до којих је дошло у процесу завршетка докторске дисертације.

Чланом 101. став 4. Статута Универзитета у Београду прописано је да се студенту на лични захтев, поднет пре истека рока из ст. 1. и 2. овог члана, односно, двоструког броја школских година потребних за реализацију студијског програма, може продужити рок за завршетак студија до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма.

На основу наведеног донета је одлука као у диспозитиву.

Председник ННВ, Декан Факултета

Проф. др Жељко Томановић

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

Број: 662023
Београд, 14.7.2023.

На основу члана 92. Статута Универзитета у Београду - Биолошког факултета, а на основу захтева који је поднео студент Бранка Нешић, доносим

Р Е Ш Е Њ Е

Бранка Нешић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса Б3050/2015, је добила одобрење за стицање статуса мировања у школској 2022/23. години.

О б р а з л о ж е њ е

Бранка Нешић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса Б3050/2015, поднела је захтев Декану да јој одобри мировање права и обавеза студента на докторским академским студијама због лоше материјалне ситуације, о чему је доставила потребну документацију.

Будући да је чланом 92. Статута Биолошког факултета прописано да се студенту на његов захтев одобрава мировање права и обавеза у случају лоше материјалне ситуације, то је решено као у диспозитиву.

Доставити:
- Именованој
- Студентској служби
- Архиви Факултета

Декан Биолошког Факултета
Проф. др Љубиша Станисављевић

РЕПУБЛИКА СРБИЈА УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ БЕОГРАД III

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

Број: 66525
Београд, 24.4.2025.

На основу члана 92. Статута Универзитета у Београду - Биолошког факултета, а на основу захтева који је поднео студент Бранка Нешић, доносим

Р Е Ш Е Њ Е

Бранка Нешић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса Б3050/2015, је добила одобрење за стицање статуса мировања у школској 2024/25. години.

О б р а з л о ж е њ е

Бранка Нешић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса Б3050/2015, поднела је захтев Декану да јој одобри мировање права и обавеза студента на докторским академским студијама због теже болести, о чему је доставила потребну документацију.

Будући да је чланом 92. Статута Биолошког факултета прописано да се студенту на његов захтев одобрава мировање права и обавеза у случају теже болести, то је решено као у диспозитиву.

Доставити:
- Именованој
- Студентској служби
- Архиви Факултета

Декан Биолошког Факултета
Проф. др Љубиша Станисављевић

РЕПУБЛИКА СРБИЈА УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ БЕОГРАД III