

ОБРАЗАЦ 6

ВЕЋУ СТУДИЈСКОГ ПРОГРАМА
ЗАЈЕДНИЧКИХ ДОКТОРСКИХ АКАДЕМСКИХ СТУДИЈА

и

ВЕЋУ ЗА ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНЕ И МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНЕ ОБЛАСТИ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за интердисциплинарне и мултидисциплинарне области Универзитета у Крагујевцу одржаној 22.1.2025. године (број одлуке: IV-07-13/5) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај експресије гена укључених у апоптозу, редокс статуса и патогенезу на тип кардиомиопатије”, кандидата Јелене Павић, студента докторских академских студија Биоинжењеринга, за коју су именовани коментори проф. др Ненад Филиповић, редовни професор и др Марко Живановић, виши научни сарадник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Утицај експресије гена укључених у апоптозу, редокс статуса и патогенезу на тип кардиомиопатије
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација (100 страница) бави се утицајем експресије гена укључених у апоптозу, редокс статус и патогенезу на тип кардиомиопатије. Обухвата 6 поглавља: Увод (стр. 1-34), Материјал и методе (стр. 35-44), Резултати (стр. 45-58), Дискусија (стр. 59-77), Закључак (стр. 78) и Литература (стр. 79-100). Садржи 17 слика и 254 референце. Кључни налази истичу значај мултидимензионалног приступа који комбинује генетске и клиничке податке у дијагностици и лечењу кардиомиопатија.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Истраживање се фокусира на експресију гена повезаних са апоптозом, редокс статусом и патогенезом хипертрофичне кардиомиопатије. Анализирани су полиморфизми гена <i>MYBPC3</i> и <i>MYH7</i> , њихова експресија и клиничка корелација. Примењене су методе молекуларне биологије, qRT-PCR и машинско учење ради боље дијагнозе и персонализоване терапије. Резултати показују значај овог мултидимензионалног приступа у разумевању и лечењу кардиомиопатије.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Почетна хипотеза да експресија гена укључених у апоптозу, редокс статус и патогенезу кардиомиопатије значајно варира код пацијената са HCM-ом потврђена је, показујући конзистентно снижене нивое *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *HIF1A*, *NFE2L2* и кључних саркомерних гена (*MYH6*, *MYH7*, *MYBPC3*), што указује на њихов потенцијал као биомаркера.

Анализа корелације између *BAX/BCL2* односа и *CASP* гена показала је слабу повезаност, док SNP анализа (rs3729823, rs3729986) у генима *MYH7* и *MYBPC3* није показала статистички значајан утицај на ток болести. Међутим, примена вештачке интелигенције (Random Forest) омогућила је класификацију ризика од HCM-а са 92% тачности, при чему су *BCL2*, *CASP8* и *CASP3* идентификовани као најзначајнији гени.

Кластер анализа показала је да су *BAX/BCL2* и *CASP3* потенцијални биомаркери за рано откривање HCM-а, док *MYH7* и *MYBPC3* нису имали довољну предиктивну моћ. Ови налази потврђују хипотезу да генетски обрасци експресије доприносе патогенези, процени ризика и прогнози HCM-а, отварајући могућности за персонализовану медицину.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Истраживање је комбиновало молекуларне, статистичке и методе машинског учења како би се испитала експресија гена, генетски полиморфизми и могућност предикције ризика код пацијената са хипертрофичном кардиомиопатијом. Примењене методе су биле ефикасне у верификацији хипотеза и процени њихове улоге у патогенези болести.

1. Метода анализе експресије гена

Истраживање је користило квантитативну PCR (qRT-PCR) за мерење експресије 20 гена повезаних са апоптозом, редокс статусом и патогенезом HCM-а.

Изолација РНК је извршена коришћењем Тризол реагенса, а квалитет узорака је потврђен мерењем чистоће.

Реверзна транскрипција (RT-PCR) омогућила је претварање РНК у комплементарну ДНК за даље анализе.

qPCR анализа је коришћена за квантитативно одређивање експресије гена, при чему су нивои нормализовани у односу на *ACTB* (housekeeping ген).

2. Анализа генетских полиморфизама

SNP анализа (rs3729823, rs3729986) је спроведена коришћењем TaqMan SNP Assay-а, омогућавајући идентификацију генотипова у *MYH7* и *MYBPC3* генима.

Учесталост алела је анализирана у складу са Харди-Вајнберговом равнотежом, али није утврђена статистички значајна повезаност са HCM-ом.

3. Машинско учење за предикцију ризика

Random Forest модел је примењен за класификацију пацијената у групе ниског и високог ризика, комбинујући генетске и клиничке податке.

Коначна тачност модела износила је 92%, при чему су *BCL2*, *CASP8* и *CASP3* идентификовани као најзначајнији гени.

Кластер анализа (k-means) показала је да *BAX/BCL2* однос и *CASP3* могу бити биомаркери за процену ризика HCM-а.

4. Статистичка анализа

За анализу експресије коришћени су ANOVA тест и Dunnett-ов тест, док је за анализу полиморфизама примењен χ^2 (хи-квадрат) тест.

Корелациона анализа није показала значајну повезаност између *BAX/BCL2* односа и експресије *CASP* гена, што указује на сложене механизме регулације апоптозе код HCM-а.

Закључак: Примењене методе су биле прикладне за постизање циљева истраживања. qRT-PCR и PCR-генотипизација омогућили су молекуларну анализу болести, док је машинско учење обезбедило прецизну класификацију ризика. Комбинација молекуларних метода и метода вештачке интелигенције допринела је идентификацији потенцијалних биомаркера и предиктора HCM-а, чиме је створен чврст оквир за будућа истраживања у области персонализоване медицине.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Циљеви истраживања били су усмерени на испитивање експресије гена код пацијената са хипертрофичном кардиомиопатијом, анализу генетских полиморфизама и примену вештачке интелигенције за класификацију пацијената и идентификацију потенцијалних биомаркера. Истраживање је успешно испунило ове циљеве кроз примену квантитативних молекуларних метода, генетске анализе и алгоритама машинског учења.

1. Испитивање експресије гена

Први циљ, испитивање експресије апоптотских, редокс и саркомерних гена методом qRT-PCR, успешно је реализован. Добијени резултати су потврдили значајне варијације у експресији *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *BAX/BCL2*, *HIF1A*, *NFE2L2*, *MYH7*, *MYBPC3* и других гена код пацијената са HCM-ом. Ови налази указују на потенцијалне молекуларне механизме патогенезе болести.

2. Класификација пацијената на основу генетских и клиничких података

Други циљ, класификација пацијената на основу експресије гена и клиничких података, испуњен је применом Random Forest модела, који је остварио 92% тачности у предикцији ризика од HCM-а. Кластер анализа (k-means) омогућила је идентификацију група пацијената, при чему је однос *BAX/BCL2* и експресија *CASP3* показао највећи значај за стратификацију ризика.

3. Анализа генетских полиморфизама у генима повезаним са HCM-ом

Трећи циљ, испитивање присуства и учесталости SNP полиморфизама rs3729823 и rs3729986 у генима *MYH7* и *MYBPC3*, успешно је реализован применом TaqMan SNP Assay-а. Иако није утврђена значајна статистичка повезаност ових варијанти са HCM-ом, резултати доприносе даљем разумевању генетске основе болести.

4. Примена алгоритама вештачке интелигенције за анализу биомаркера

Четврти циљ, примена машинског учења за идентификацију потенцијалних биомаркера, испуњен је кроз коришћење Random Forest модела и кластер анализе. Најзначајнији гени за предикцију ризика су били *BCL2*, *CASP8* и *CASP3*, што указује на улогу апоптотских механизма у развоју HCM-а.

Закључак: Истраживање је успешно испунило све дефинисане циљеве, применом напредних молекуларних, генетских и аналитичких метода. Добијени резултати пружају важне увиде у патогенезу HCM-а, идентификацију потенцијалних биомаркера и примену вештачке

интелигенције у медицинској дијагностици. Ови налази отварају могућност за будуће клиничке примене и персонализоване терапијске стратегије.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Анализа резултата истраживања показала је значајне варијације у експресији гена повезаних са апоптозом, редокс статусом и патогенезом HCM-а. PCR анализа је потврдила снижене нивое *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *HIF1A*, *NFE2L2* и саркомерних гена *MYH7*, *MYBPC3*, док су *BAX* и *BCL2* показали повећану експресију код одређеног броја пацијената.

Генетска анализа SNP варијанти rs3729823 и rs3729986 у *MYH7* и *MYBPC3* показала је да нису значајно повезани са развојем HCM-а, јер су дистрибуције генотипова биле у складу са Харди-Вајнберговом равнотежом.

Примена Random Forest модела за класификацију пацијената на основу генетских и клиничких параметара постигла је 92% тачности, док је *BCL2*, *CASP8* и *CASP3* идентификован као најзначајнији у процени ризика. Кластер анализа (k-means) је додатно потврдила да *BAX/BCL2* однос и експресија *CASP3* могу служити као биомаркери за предикцију тежине болести.

Резултати сугеришу да комбинација молекуларних анализа и вештачке интелигенције може значајно допринети прецизној стратификацији ризика код пацијената са HCM-ом, чиме се отварају нове могућности за примену у персонализованој медицини.

Pavić J, Živanović M, Tanasković I, Pavić O, Stanković V, Virijeвић K, Mladenović T, Košarić J, Milićević B, Qamar SUR, et al. A Machine Learning Approach to Gene Expression in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pharmaceuticals*. 2024; str. 1-16; 17(10):1364. <https://doi.org/10.3390/ph17101364> (M21)

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Докторска дисертација „Утицај експресије гена укључених у апоптозу, редокс статус и патогенезу на тип кардиомиопатије” представља оригиналан научни допринос у области кардиоваскуларне генетике и молекуларне биологије. Кандидаткиња је успешно применила молекуларне и статистичке методе, укључујући qRT-PCR, SNP анализу и машинско учење, како би истражила генетске механизме повезане са хипертрофичном кардиомиопатијом.

Анализа извештаја о плагијаризму потврђује висок ниво оригиналности, са укупним подударанем текста од 2%, што укључује 1% из претходно објављеног рада кандидата у часопису *Pharmaceuticals* (2024) и 1% који се односи на библиографске референце. Ова подударана су у складу са академским стандардима, јер се односе на методолошке описе, стандардну терминологију и цитиране изворе.

На основу извршене анализе, дисертација задовољава највише академске критеријуме, представља независно спроведен истраживачки рад и значајан допринос у разумевању генетске основе HCM-а, што је потврђено од стране коментора. Рад добија позитивну оцену и препоруку за наставак процедуре одбране.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Докторска дисертација значајно доприноси области кардиоваскуларне генетике, молекуларне биологије и биоинформатике применом вештачке интелигенције у анализи експресије гена. Истраживање се фокусира на повезаност експресије гена укључених у апоптозу, редокс статус и патогенезу хипертрофичне кардиомиопатије, чиме адресира кључне изазове у разумевању молекуларне основе ове болести и њене клиничке манифестације.

Напредак у молекуларној кардиологији

Дисертација доприноси молекуларној кардиологији анализом експресије кључних гена као што су *CASP8*, *CASP9*, *CASP3*, *BAX*, *BCL2*, *HIF1A*, *MYH7*, *MYBPC3* и њихове улоге у патогенези HCM-a. Ово истраживање пружа нове увиде у патофизиолошке механизме који могу бити потенцијалне мете за дијагностику и терапију.

Иновација у предикцији ризика коришћењем вештачке интелигенције

Коришћењем Random Forest алгоритма и K-means кластеровања, дисертација демонстрира могућност класификације пацијената на основу генетских и клиничких података. Ово је важан корак у развоју персонализоване медицине, где се генетски профил може користити за предвиђање тежине болести и процену ризика од компликација.

Допринос разумевању генетских фактора ризика

Анализа SNP полиморфизама rs3729823 и rs3729986 у генима *MYH7* и *MYBPC3* открива потенцијалну улогу ових варијанти у патогенези HCM-a. Иако није потврђена снажна корелација, резултати указују на потребу за даљим истраживањима у области популационе генетике и њихове примене у клиничкој пракси.

Мултидисциплинарни значај

Рад обухвата области молекуларне биологије, биоинформатике, кардиологије и вештачке интелигенције, пружајући свеобухватан приступ анализи генетских података. Ова интердисциплинарна методологија може се применити и у другим областима медицине, укључујући анализу других кардиоваскуларних и наследних болести.

Шири научни и друштвени утицај

Добијени резултати могу утицати на развој нових биомаркера за рану дијагностику HCM-a, побољшање предикције болести и персонализовани терапијски приступ. Увођење вештачке интелигенције у анализу медицинских података представља корак ка дигитализацији и оптимизацији медицинске дијагностике.

Закључак: Оригинални допринос ове докторске дисертације огледа се у интеграцији молекуларне генетике, биоинформатике и машинског учења за боље разумевање патогенезе HCM-a. Истраживање поставља основу за будуће студије у области персонализоване кардиологије и генетски вођене терапије, што га чини вредним доприносом тренутном стању науке.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација у потпуности испуњава све академске и формалне захтеве за одбрану према студијском програму, као и према општим актима Факултета инжењерских наука и Универзитета у Крагујевцу. Рад је методолошки исправан, структуриран у складу са академским

стандардима и садржи све неопходне елементе – од уводног дела и циљева истраживања, преко експерименталне методологије и анализе резултата, до дискусије и закључака.

Научни допринос је значајан, а резултати истраживања поткрепљени су обимним експерименталним и статистичким подацима. Поред тога, плагијатска провера потврђује висок ниво оригиналности рада, што додатно подржава научну и етичку исправност дисертације.

С обзиром на све наведено, докторска дисертација испуњава све критеријуме за наставак процедуре одбране.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај експресије гена укључених у апоптозу, редокс статуса и патогенезу на тип кардиомиопатије”, кандидата **Јелене Павић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

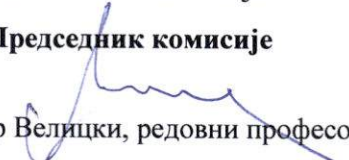
Чланови комисије:


Др Весна Станковић, редовни професор

Факултет медицинских наука у Крагујевцу,
Универзитет у Крагујевцу

Патолошка анатомија

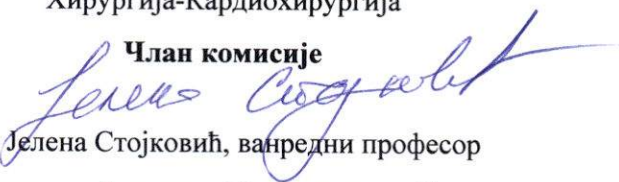
Председник комисије


Др Лазар Велички, редовни професор

Медицински факултет, Универзитет у Новом
Саду

Хирургија-Кардиохирургија

Члан комисије


Др Јелена Стојковић, ванредни професор

Машински факултет, Универзитет у Нишу

Производни системи и технологије

Члан комисије